



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**Frecuencia de neoplasias en glándula mamaria de
caninos, diagnosticadas histopatológicamente en la
FMV – UNMSM, periodo 2007- 2016**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Julisa Yolanda LIPA CRISTOBAL

ASESOR

Rosa PERALES CAMACHO

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Lipa J. Frecuencia de neoplasias en glándula mamaria de caninos, diagnosticadas histopatológicamente en la FMV – UNMSM, periodo 2007- 2016 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2018.



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO**

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día Viernes 13 de Julio de 2018, a las 12:00 horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0183-EPMV/FMV-2018, integrado por los siguientes profesores:

Dr. Mg. César Gavidia Chucán	Presidente del Jurado
MV. MSc. Rosa Perales Camacho	Asesor de la Tesis
MV. Gilberto Santillán Altamirano	Miembro del Jurado
MV. Viviana Fernández Paredes	Miembro del Jurado

Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **LIPA CRISTOBAL, JULISA YOLANDA** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

**"FRECUENCIA DE NEOPLASIAS EN GLÁNDULA MAMARIA DE CANINOS,
DIAGNOSTICADAS HISTOPATOLÓGICAMENTE EN LA FMV- UNMSM,
PERIODO 2007-2016",**

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECIOCHO (18)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **13:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

César Gavidia Chucán: Dr. Prof. Principal, D.E.

Rosa Perales Camacho: MSc Prof. Principal, D.E.

Gilberto Santillán Altamirano: Mv Asociado T.C

Viviana Fernández Paredes: MV Prof. Asociada T.C.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la vida, la fuerza para seguir día a día, por permitirme ser instrumento de sanación y por cada reto que me regala.

A mi Padre: Santiago Lipa, gracias por tu manera de amar, por engreírme, permitirme tener tantas mascotas y por el apoyo que me has otorgado.

A mi Hermana: Sandra Cotrina, gracias por absolutamente todo, tu amor, apoyo, compañía, tiempo, siempre estaré en deuda contigo y no olvido que por ti estoy aquí.

A mi asesora la Dra. Rosa Perales, debo ser el agradecimiento número 100 o más, pero su apoyo ha sido invaluable.

A todos mis amigos, aquellos que le dieron tantas aventuras a mi vida universitaria, en especial a mis queridos sextillizos; Lesly, Tatiana, Rafael, Kenyi y Jordy

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a todo aquel paciente que me ha inspirado a aprender más, aquellos que vi nacer, que ayude a mejorar y a los que hoy no están, en especial a ti mi querida Miel.

A mi Madre: Yolanda Cristobal, por darme la vida, ser mi guía, mi consejera, gracias por todo el amor, tu apoyo incondicional y compartir conmigo mis logros, que son más tuyos.

A mis abuelos que me guían desde el cielo ahora junto a mi tía Florencia, gracias por ser modelo de sabiduría, amor y felicidad, los admiro.

A aquellos médicos, compañeros y amigos que me han ilustrado más del mundo de la Medicina Veterinaria con quienes he aprendido, discutido y solucionado tanto, en especial a la Clínica de Animales Menores, mi lugar de formación.

Y a todo aquel que aun sin saberlo, me ayudó a ser mejor.

INDICE

LISTA DE CUADROS	iii
LISTA DE FIGURAS.....	iv
LISTA DE ANEXOS.....	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	2
2.1 ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA	2
2.2 HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA.....	6
2.3 NEOPLASIAS DE GLÁNDULA MAMARIA	11
2.3.1 EPIDEMIOLOGÍA	12
2.3.1.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	12
2.3.1.2 FACTORES PREDISPONENTES.....	12
2.3.1.3 EDAD	13
2.3.1.4 SEXO.....	14
2.3.1.5 RAZA	14
2.3.1.6 LOCALIZACIÓN	15
2.3.2 PATOGÉNESIS	15
2.3.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	19
2.3.4 DIAGNÓSTICO MICROSCÓPICO	21
2.3.4.1 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA	22
2.3.4.2 MARCADORES TUMORALES.....	36
2.3.4.2.1 CITOMETRÍA DE FLUJO	36

2.3.4.2.2	INMUNOHISTOQUÍMICA	36
2.3.5	ESTADIAJE	40
2.3.6	TRATAMIENTO	42
2.3.6.1	QUIRÚRGICO.....	42
2.3.6.2	QUIMIOTERAPIA	45
2.3.6.3	RADIOTERAPIA.....	47
2.3.6.4	OTROS	47
2.3.7	PRONÓSTICO.....	50
2.3.8	SEGUIMIENTO.....	54
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	55
3.1	LUGAR DE ESTUDIO	55
3.2	TAMAÑO MUESTRAL	55
3.3	VARIABLES	55
3.4	ANÁLISIS DE DATOS.....	57
IV.	RESULTADOS	58
V.	DISCUSIÓN	64
VI.	CONCLUSIONES.....	67
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	68
VIII.	ANEXOS	78

LISTA DE CUADROS

Cuadro 01. Drenaje linfático en glándulas mamarias normales y neoplásicas	6
Cuadro 02. Criterios histológicos de malignidad del carcinoma mamario	23
Cuadro 03. Grado de malignidad histológica del carcinoma mamario	24
Cuadro 04. Estadíaje clínico del Tumor Mamario Canino	40
Cuadro 05. Resumen modificado del sistema de estadios clínicos para TMC.....	41
Cuadro 06. Tipos de técnicas quirúrgicas en TMC	43
Cuadro 07. Quimioterapia empleada en tumores mamarios malignos	46
Cuadro 08. Criterios malignidad en tumores mamarios caninos	51
Cuadro 09. Correlación de la estadificación clínica	52
Cuadro 10. Frecuencia de neoplasias mamarias caninas respecto al sexo	58
Cuadro 11. Frecuencia de neoplasias mamarias en caninos según raza.....	59
Cuadro 12. Diagnóstico histopatológicos de neoplasias mamarias en caninos	60
Cuadro 13. Presentación de neoplasias mamarias en caninos según edad	61
Cuadro 14. Neoplasias de glándula mamaria respecto al origen celular y edad	62
Cuadro 15. Localización de las neoplasias de glándula mamaria	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Arterias y venas de las glándulas mamarias caninas	4
Figura 02. Drenaje linfático de las glándulas mamarias en caninos	5
Figura 03. Sección a través de la glándula mamaria canina	7
Figura 04. Alveolo rodeado de vasos sanguíneos y células mioepiteliales	8
Figura 05. Representación de los cambios histológicos en las glándulas mamarias	9
Figura 06. Variabilidad del tejido glandular mamario de una perra en diestro	10
Figura 07. Tumor mamario en glándula mamaria	20
Figura 08. Carcinoma de tipo tubular	26
Figura 09. Carcinoma de tipo tubulopapilar.....	27
Figura 10. Comedocarcinoma	28
Figura 11. Carcinoma complejo	29
Figura 12. Fibrosarcoma	31
Figura 13. Tumor mamario mixto maligno	32
Figura 14. Adenoma	33
Figura 15. Fibroadenoma	34
Figura 16. Tumor mixto benigno.....	35

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Ficha de recopilación de datos	78
ANEXO 2. Frecuencia de neoplasias mamarias caninas	79
ANEXO 3. Frecuencia de neoplasias mamarias caninas respecto al número	80
ANEXO 4. Localización de las neoplasias de glándula mamaria	81
ANEXO 5. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria según raza	82
ANEXO 6. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria según estrato etario	84
ANEXO 7. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria caninas benignas y malignas.	85
ANEXO 8. Ficha médica en la consulta oncológica	86

RESUMEN

Se planteó como objetivo de este estudio retrospectivo determinar la frecuencia de neoplasias de glándula mamaria en caninos cuyo diagnóstico histopatológico se realizó en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la FMV – UNMSM a partir de los informes recopilados desde el año 2007 hasta el 2016 y se tomó en cuenta las siguientes variables: sexo, raza, edad, ubicación, y diagnósticos histopatológicos. Las láminas fueron clasificadas por el sistema establecido por Goldschmidt *et al.*, 2011. El total de procesos neoplásicos en caninos encontrado fue 1599 y 359 correspondieron a neoplasias de glándula mamaria es decir el $22.4 \pm 2.04\%$ IC_{0.95}, durante los 10 años de estudio. Se obtuvo que las hembras son las más afectadas, ellas representaron 98% de los protocolos evaluados, respecto a la raza el 32% de los pacientes estudiados era de origen mestizo y el 68% perteneció a razas puras, aquellas con mayor presentación fueron cocker 13%, bóxer 5.9%, labrador 5.4% y yorkshire 4.5%. La edad en la que prevalecieron los tumores mamarios caninos fue 10 años con 17.7% y el estrato etario entre 9 a 12 años presento mayor número caninos afectados el cual abarco el 49.3%, además el 60.6% de las neoplasias mamarias se presentaron en la cuarta y quinta glándula mamaria de ambos lados. El 94.7%, de los tumores mamarios presentaron características histológicas malignas y el tipo histopatológico más frecuente en este estudio fue el carcinoma papilar quístico 42.8% seguido por carcinoma tubular 13.9%.

Palabras clave: tumores, neoplasias mamarias, frecuencia, caninos, histopatología

ABSTRACT

The aim of this retrospective study was determine the frequency of mammary gland neoplasms in canines whose histopathological diagnosis was made in the Laboratory of Histology, Embryology and Animal Pathology of the FMV - UNMSM of the reports compiled from 2007 to 2016 and considering the variables: sex, breed, age, location, and histopathological diagnoses. The slides were classified by the system established by Goldschmidt *et al.*, 2011. The total number of neoplastic in canines collected was 1599 and 359 corresponded to mammary gland neoplasms that represents $22.4 \pm 2.04\%$ IC_{0.95}, during this 10 years of study. The bitch are the most affected, they represented 98%, the 32% of the studied patients were mestizos and 68% were breed, the most commonly affected were cocker 13%, boxer 5.9%, labrador 5.4% and yorkshire 4.5%. The age at which canine mammary tumors prevailed was 10 years with 17.7% and the stratum between 9 to 12 years presented a greater number of affected dogs, which included 49.3%, also the 60.6% of mammary neoplasms were presented in the fourth and fifth mammary gland of both sides. The 94.7% of mammary tumors have presented malignant histological characteristics, the most frequent histopathological type in this study was cystic papillary carcinoma 42.8% followed by tubular carcinoma 13.9%.

Keywords: tumors, mamary neoplasms, frequency, dogs, histopathology

I. INTRODUCCIÓN

La incidencia de neoplasias en animales de compañía ha presentado un aumento, debido a múltiples razones entre las que destacan la mayor longevidad de los caninos, en los cuales existe una frecuencia de presentación de neoplasias más alta, la mayor preocupación de los propietarios por el bienestar de sus mascotas y los avances en Medicina Veterinaria que aumentan la expectativa de vida (Urra, 2012; Withrow, 2009).

La incidencia de neoplasias de glándula mamaria en perras es más alta que en otras especies domésticas y tres veces más elevada que en humanos, esto se ha relacionado con los cambios hormonales de los ciclos estrales independientes de gestación (Núñez y Montes de Oca, 2012), es por ello que en Medicina Veterinaria los tumores mamarios son el tipo de neoplasia más frecuente en perras sin esterilizar (Salas, 2015) y pueden llegar a representar el 50% o más de todos los tumores en hembras sin embargo en machos menos del 1 % (Dobson, 2014; Withrow, 2009).

Según estudios previos realizados en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la FMV – UNMSM, los informes histopatológicos de tumores mamarios llegan a ubicarse entre las neoplasias más frecuentes, por ende, pueden ser causa de mortalidad en la población canina. Los sistemas de clasificación histológicos utilizados para neoplasias y displasias mamarias en perras fueron publicados en 1974 y modificados en 1999, en el año 2011 fue propuesta una nueva clasificación de los tumores mamarios en la perra (Goldschmidt *et al.*, 2011). Por lo expuesto, el objetivo del presente estudio es actualizar la clasificación de los diagnósticos histopatológicos y realizar una recopilación de la frecuencia de estos casos en la FMV – UNMSM y sus variables como: predisposición racial, edad, porcentaje de malignidad, localización lo cual brindara información epidemiológica a la clínica veterinaria, y permitirá prestar mayor atención al diagnóstico, tratamiento y pronóstico en el manejo del paciente.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Anatomía de la glándula mamaria

Las glándulas mamarias provienen de glándulas cutáneas sudoríparas modificadas cuya función principal es nutrir a los neonatos y conferirles inmunidad pasiva, además de ser la característica distintiva de los mamíferos (Jubb *et al.* 2007; Torres 2007). La perra posee cinco pares mamarios en la pared ventral del tórax y el abdomen a cada lado de la línea media (Aspinall y Cappello, 2009) y se designan, según su localización, como torácica craneal, torácica caudal, abdominal craneal, abdominal caudal e inguinal. (Hermo, 2005).

Cada glándula mamaria presenta un pezón (Aspinall y Cappello, 2009), la apertura del pezón presenta de 6 a 10 orificios en humanos (Kumar *et al.*, 2015) mientras que en perras adultas se observó que presentan alrededor de 7 a 16 conductos lactíferos que no se comunican entre sí (Evan y de Lahunta, 2013), se abren y distribuyen de manera irregular sobre la parte final del pezón (Climent *et al.*, 2013).

La glándula mamaria está compuesta principalmente de dos estructuras, los conductos y lobulillos, con dos tipos de células epiteliales (luminales y mioepiteliales) y dos tipos de estroma (interlobulillar e intralobulillares). La superficie cutánea se reviste por células escamosas queratinizadas y cambian a epitelio de doble capa de células luminales y mioepiteliales. Los conductos se expanden y terminan en sáculos (alveolos) revestidos de epitelio cuboidal y columnar, las células mioepiteliales se encuentran entre las células secretoras y la membrana basal (Kumar *et al.*, 2015).

La perra posee una capacidad reproductiva y hormonal particular, por ejemplo posee un cuerpo lúteo de acción prolongada (Aughey y Frye, 2001), por ende el ciclo sexual se activa aunque no presente gestación, por ello al llegar al diestro los lobulillos aumentan en número, tamaño y el estroma se torna

escaso (Kumar *et al.*, 2015), el desarrollo e involución constante de la glándula mamaria canina, se ha visto relacionado con la incidencia de tumores mamarios (Konig y Liebich, 2004).

El epitelio de los alveolos varía en altura durante las diversas etapas de actividad secretora. En secreción activa, la porción basal de las células epiteliales columnares contiene un retículo endoplasmático rugoso, los núcleos son esféricos y se ubican en el centro de la célula, las gotitas de lípidos son liberadas de la célula, rodeadas por citoplasma y plasmalema, estas vesículas llenas de micelas de proteínas de la leche se mueven hacia la superficie celular donde se liberan por exocitosis, por lo tanto la leche es producida por secreción apocrina como merocrina. Al final del ciclo de secreción las células epiteliales son de forma cuboidal baja, las células mioepiteliales que rodean las células epiteliales alveolares se contraen en respuesta a la oxitocina de la neurohipófisis, esa contracción libera la leche de las unidades secretoras al sistema de conductos, este fenómeno se denomina decaimiento de la leche (Eurell y Frappier, 2006).

Las glándulas mamarias están irrigadas por las arterias y venas epigástricas superficiales craneales y caudales (Figura 01), los pares craneales de las glándulas mamarias de la perra reciben sangre de las arterias epigástricas superficiales craneales. La arteria epigástrica superficial craneal perfora la pared abdominal en la región xifoidea, esta arteria irriga la piel que cubre el musculo recto abdominal y las glándulas mamarias torácicas y abdominales caudales, luego continua su trayecto sobre la cara profunda del recto del abdomen y sus ramas se pierden en este.

La arteria y vena pudenda externa emergen del anillo inguinal superficial y continúan cranealmente en la cara profunda de las glándulas como vasos epigástricos superficiales caudales e irrigan la 5ta glándula y a nivel de la 4ta glándula, se hace superficial y se anastomosa con los vasos epigástricos superficial craneal entre las glándulas 3 y 4 (Dyce *et al.*, 2007).

Además, las glándulas mamarias torácicas están irrigadas por las ramas perforantes de los vasos torácicos internos que emergen a través de los espacios intercostales y entre los cartílagos xifoides y noveno cartílago costal cerca de la línea media. La parte lateral de la glándulas mamarias torácicas están irrigadas por los vasos torácicos laterales provenientes de la axila e intercostales (Climent *et al.*, 2013)

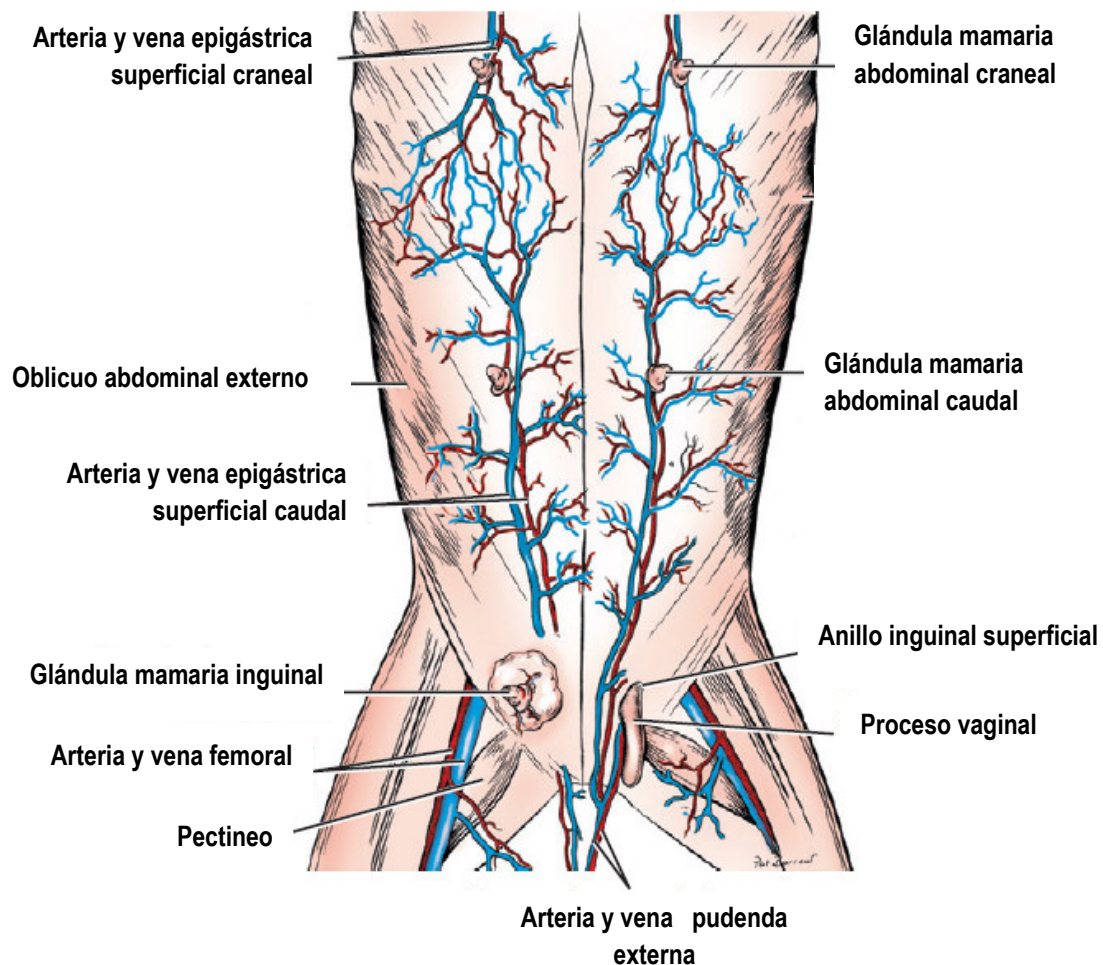


Figura 01. Arterias y venas de las glándulas mamarias caninas (Evans y de Lahunta, 2013)

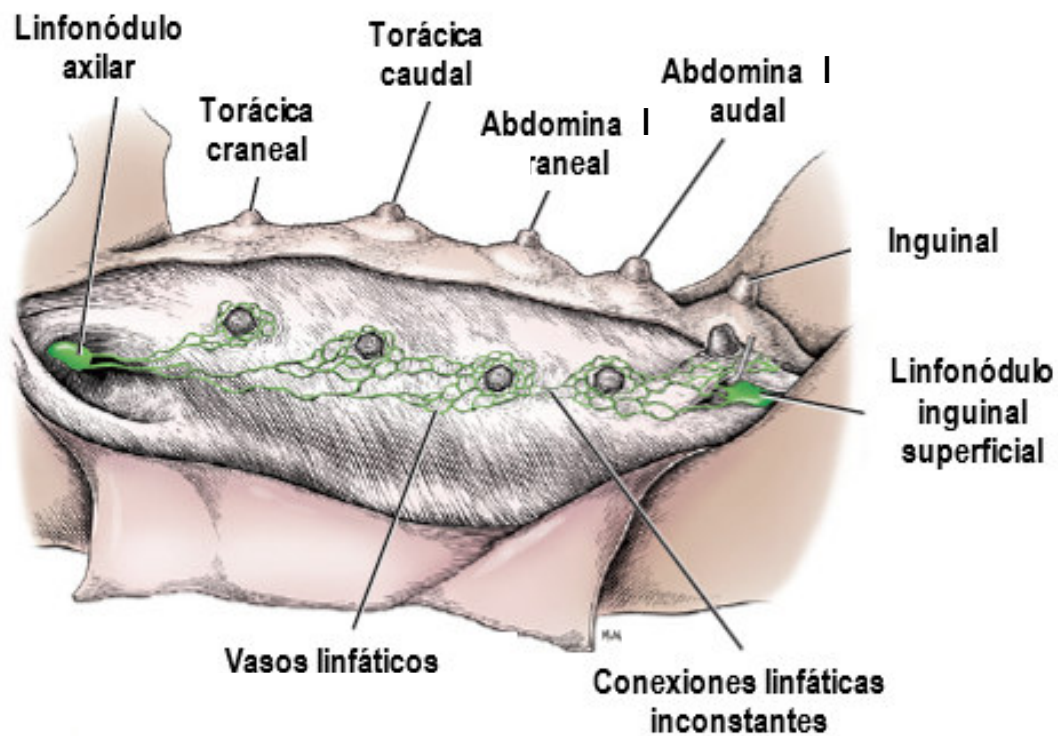


Figura 02. Drenaje linfático de las glándulas mamarias en caninos (Evans y de Lahunta, 2013)

El ganglio linfático axilar del perro descansa en la segunda costilla por debajo (dorsal) del músculo pectoral profundo, en posición caudal de la vena axilar, a este ganglio drenan las glándulas mamarias 1, 2 y 3 y algunas veces la 4 además poseen linfáticos que penetran la pared torácica ventral hacia el ganglio esternal craneal (Dyce *et al.*, 2007).

Las glándulas 3, 4 y 5 y algunas veces la 2 drenan al ganglio inguinal superficial, éste tiene drenaje eferente hacia el ganglio iliaco medial (Figura 02), el cual continúa hacia el tronco lumbar y a la cisterna quilo. Además existen conexiones importantes entre las glándulas 1 y 2 y glándulas 4 y 5 (Withrow, 2009), en ocasiones se anastomosan los linfáticos de las glándulas 3 y 4. Es común la metástasis a los ganglios linfáticos y a las glándulas adyacentes, tal como se muestra en el Cuadro 01. (Climent *et al.*, 2013).

Cuadro 01. Drenaje linfático en glándulas mamarias normales y neoplásicas (Climent *et al.*, 2013)

Glándula mamaria	Drenaje linfático normal (Linfonódulo)	Drenaje linfático neoplásico (Linfonódulo)
Torácica craneal	Axilar	Axilar / ETERNAL
Torácica caudal	Axilar	Axilar / ETERNAL
Abdominal craneal	Axilar / Inguinal	Axilar / Inguinal / Iliaco medial
Abdominal caudal	Inguinal	Inguinal / Axilar
Inguinal	Inguinal	Inguinal / Poplíteo / vasos linfáticos mediales del muslo

2.2 Histología de la glándula mamaria

La glándula mamaria es un órgano especializado de la piel que derivada embriológicamente de invaginaciones de brotes ectodérmicos en el mesodermo subyacente (Gásquez y Blanco, 2004). Las glándulas mamarias se forman en el embrión a lo largo de dos engrosamientos ectodérmicos, las líneas mamarias, dispuestas a ambos lados de la línea media, entre la axila y la ingle. La línea mamaria da origen por proliferación a la cresta mamaria, en distintos lugares de la cresta se producen botones y eminencias mamarias, algunos botones se desarrollan y constituirán junto con el mesénquima las glándulas mamarias (González, 2012).

Al nacer la glándula mamaria no está completamente desarrollada, en perros inmaduros, antes de la aparición del primer ciclo estral, el tejido glandular puede llegar a distinguirse de la dermis (Chandra y Adler, 2008), el desarrollo se da a lo largo de la vida reproductiva, la glándula mamaria es sometida a un proceso morfogenético controlado por el ambiente hormonal, con interacciones complejas entre las hormonas y los factores de crecimiento producidos en sucesivos ciclos de celo, especialmente

durante la gestación y la lactación (Santos, 2010). Las glándulas mamarias de perros que no han ciclado antes tienen focos múltiples, algo discretos de indiferenciación, rodeados por tejido mixomatoso basófilo, sin embargo, hay dos características distintivas clave, las glándulas mamarias de perros en diestro, contienen secreciones eosinofílicas (del ciclo anterior), una característica que carecen los perros puberales que tienen múltiples grupos de adipocitos dérmicos atrapados en el estroma (Sundepp *et al.*, 2010).

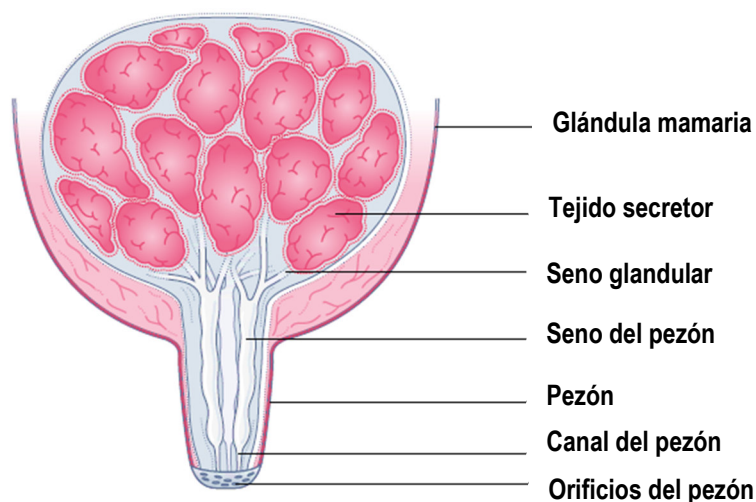


Figura 03. Sección a través de la glándula mamaria canina (Aspinall *et al.*, 2009)

Las glándulas mamarias se clasifican como glándulas túbulo-alveolares compuestas, que consisten en lóbulos que se separan entre sí por tejido adiposo y conectivo (Aspinall y Capello, 2009) cada glándula presenta un sistema de conductos ramificados que terminan en el alveolo secretor (Figura 03), cuando está completamente desarrollado los alveolos secretores son esféricos a ovoides con una gran luz (Eurell y Frappier, 2006), los conductos y lobulillos están revestidos por una membrana basal, bajo el epitelio de revestimiento se puede identificar células contráctiles que contienen miofilamentos, llamadas células mioepiteliales y las células epiteliales luminales que se superponen a las células mioepiteliales (Figura 04) (Santos, 2010).

Los sáculos o alveolos se abren hacia los ductos interlobulares y estos se vacían en los conductos lactíferos y senos en la base del pezón, en un inicio el epitelio es columnar luego bicolumnar y luego estratificado cuboidal. El pezón es la parte terminal de los conductos, el seno del pezón se vacía en los múltiples conductos papilares, en la perra son de 7 a 16, y en gatos es de 4 a 7 (Eurell y Frappier, 2006), aquí el epitelio bicolumnar cambia a epitelio escamoso queratinizado de la piel (González, 2012) en el orificio externo, la lámina propia presenta abundantes fibras elásticas, la capa muscular consiste en capas de musculo liso interno y externo con una capa circular media y forman un esfínter (Aughey y Frye, 2001).

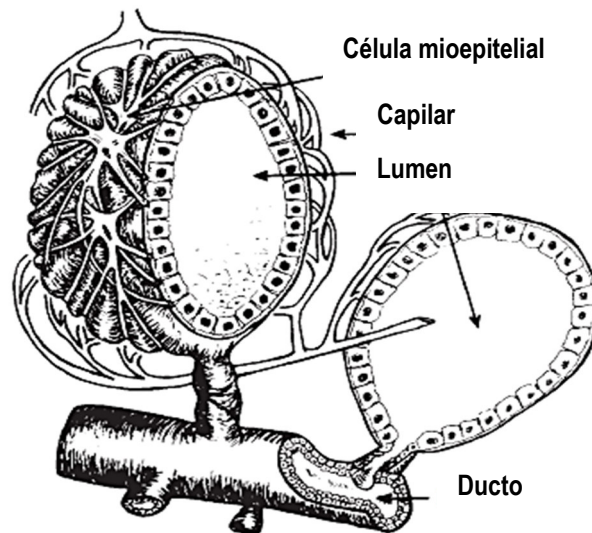


Figura 04. Alveolo rodeado de vasos sanguíneos y células mioepiteliales (contráctiles), cada alveolo converge en un conducto intralobular, múltiples alvéolos forman un lóbulo (Reecer, 2009)

El estroma mamario está formado en su mayoría por tejido conjuntivo fibroso denso entremezclado con tejido adiposo, este es conocido como estroma interlobulillar, el cual separa los lóbulos, además contiene fibras elásticas que sostienen los conductos de mayor calibre. El estroma intralobulillar, se encuentra alrededor del ducto y elementos glandulares, consiste en el estroma laxo que

rodea a los lobulillos, es de carácter mixoide y con capacidad de respuesta frente a hormonas, con algunos linfocitos dispersos (Kumar *et al.*, 2012; González, 2012).

En el estudio realizado por Santos (2010) se apreció que en perras prepúberes y púberes en proestro presentaban las glándulas mamarias rudimentarias con pocos conductos en la base del pezón. En el celo, presentaban pequeños lóbulos inactivos asociados con ramificación ductal, mientras que en diestro, estaba presente una arborización ductal. En el diestro tardío se observó una diferenciación lóbulo alveolar completa y capacidad de secreción. Las características histológicas regresivas fueron notorias en el anestro (Figura 05). Además el proceso regresivo fue más largo en los pares de glándulas inguinales.

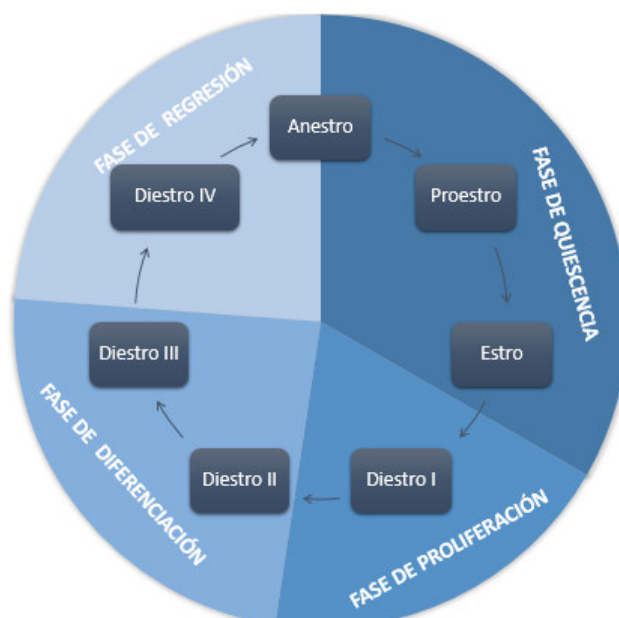


Figura 05. Representación de los cambios histológicos en las glándulas mamarias de beagles sexualmente maduros. La glándula mamaria experimenta cambios cíclicos que son paralelos al ciclo ovárico (estral). La glándula está inactiva en anestro, proestro y estro. La proliferación, diferenciación y la regresión de la glándula mamaria ocurren durante la fase de diestro (Sundepp *et al.*, 2010).

A continuación se va a detallar el estudio retrospectivo de Sundepp *et al.* (2010) en el cual describió 4 etapas características morfológicas de la glándula mamaria en proestro, estro, diestro y anestro. La glándula se observa en estado quiescente (inactiva) en proestro y estro, mientras que en diestro, los niveles de progesterona diferenciaron cuatro cambios morfológicos dividido en fases. En el diestro la fase I, se caracterizó por proliferación estromal y ductal. En la fase II, hubo desarrollo lobular temprano con ramificaciones ductales y proliferación alveolar. En la fase III, presento abundante tejido glandular con lóbulos grandes que contenían material secretor, mientras que la fase IV tenía características de regresión temprana, aumento del tejido conectivo interlobular y secreciones eosinofílicas en conductos distendidos y acinos. A comienzos del anestro, los conductos se distendieron, con secreciones eosinofílicas, mientras que la regresión fue completa en el anestro tardío.

Además Sundepp *et al.* (2010) demostró que las perras en anestro temprano presentaban tejido mamario inactivo (quiescente) en las glándulas posteriores, mientras las glándulas anteriores aún estaban en proceso de regresión del tejido alveolar y los conductos dilatados (Figura 06). Además durante el diestro, el tejido glandular fue abundante en los 3 pares posteriores comparado con los pares anteriores.

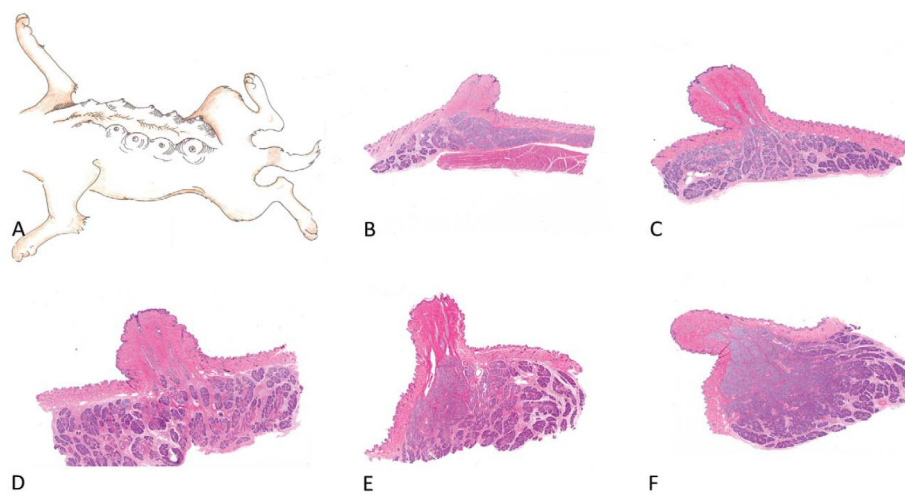


Figura 06. Variabilidad del tejido glandular mamario de una perra en diestro. Representación de las glándulas mamarias (A), torácica craneal (B), torácica caudal (C), abdominal craneal (D), abdominal caudal (E) e inguinal (F). Obsérvese la abundancia de tejido glandular en la glándula inguinal en comparación con la glándula craneal torácica en el mismo perro (Sundepp *et al.*, 2010)

Después del periodo de lactancia o la detención repentina de succión, inicia la involución del tejido mamario. Los alveolos se dilatan debido a la acumulación de leche y ya no se produce más secreción hasta vaciarlos. La glándula mamaria en involución se caracteriza por presentar mayor cantidad de tejido intersticial que glandular, adipocitos, linfocitos y células plasmáticas en el tejido conectivo, grupos aislados de túbulos y algunos pequeños alveolos, pueden encontrarse cuerpos de caseína pequeños y oscuros (*corpora amylacea*) en los alvéolos, los conductos o el tejido intersticial (Eurell y Frappier, 2006).

2.3 Neoplasias de glándula mamaria

Las neoplasias de glándula mamaria son neoformaciones de tamaño y forma variada que aparecen en cualquiera parte de este órgano, esta masa se compone de células propias que presentan un crecimiento autónomo y descontrolado (Torres y Eslava, 2007). Asimismo, esta neoformación carece de finalidad y compite por el suministro de energía y nutrientes con las células normales además de ser parcialmente autónoma (Trigo y Valero, 2004).

Los tumores mamarios en caninos son el segundo tipo de neoplasia más frecuente después de los tumores de piel (Rezia, 2009; Rodriguez, 1978; Takano, 1994), además de ser el tipo de neoplasia más frecuente en perras sin esterilizar (Salas, 2015) y pueden llegar a representar el 50% o más de todos los tumores en hembras y en machos menos del 1 % (Dobson, 2014; Withrow, 2009).

En el estudio de Briceño (2014) el 85% de tumores mamarios presentaron características histológicas malignas como marcada anaplasia, hipercromía, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, mitosis y el 15% mostro un patrón histológico benigno con homotipia celular y alteración local.

2.3.1 Epidemiología

2.3.1.1 Prevalencia e incidencia

El canino es una de las especies que presenta con mayor frecuencia neoplasias de glándula mamaria y ocupan el segundo tipo de tumores más frecuentes luego de los que afectan piel (Benjamín *et al.*, 1999). Dobson (2012) observó un índice de incidencia para tumores mamarios de 205/100 000 al año, en perros asegurados en Reino Unido.

En estudios realizados en la FMV- UNMSM Perú se tiene como referencia que los tumores de glándula mamaria representan el 27.95% del total de neoplasias entre los años 1948 a 1973 (Takano, 1994), luego en el trabajo de Rodríguez de 1964 a 1977 representaron el 21.12% (Rodriguez, 1978), en el estudio de Orbegoso los tumores mamarios resultaron ser el 17.92% (Orbegoso, 1993), finalmente el estudio más reciente realizado por Chau (2009) registró un 18.1%, se observa una disminución en los dos últimos periodos del porcentaje que representa las neoplasias de glándula mamaria respecto al total de procesos neoplásicos.

2.3.1.2 Factores predisponentes

La esterilización antes del primer celo se ha relacionado con bajo riesgo a desarrollar neoplasias mamarias a menos del 0.5%, después del primer celo el riesgo es menor a 6%, tras el segundo celo se incrementa al 26% (Dobson, 2014; Misdorp W, 1991; Núñez, 2012), el efecto de protección que brinda la esterilización disminuye drásticamente si se practica después de los 2.5 años (Cartagena, 2011).

Entre los factores que incrementan el riesgo para el desarrollo de tumores mamarios se describe la obesidad al primer año de edad, el consumo de comidas caseras, además del uso de hormonas que

contienen acetato de medroxiprogesterona y combinación de estrógenos, utilizados para la prevención del estro o el tratamiento de pseudopreñez, también se han relacionado con una mayor incidencia de tumores mamarios caninos (TMC) (Dobson, 2014 y Gerosa, 2007).

2.3.1.3 Edad

La incidencia es más baja en caninos menores de 2 años y se incrementa con la edad, la incidencia aumenta en forma marcada a partir de los 6 años y continúa haciéndolo hasta los 10 años (Hermo, 2005), en Colombia el 41% de los casos registrados por Caicedo *et al.* (2012) fue en caninos de 8 a 10 años, mientras que en Perú el 46.7% de la presentación de tumores mamarios se observó en caninos mayores de 10 años (Chau, 2009) lo cual coincide con la edad pico de 10 a 11 años indicada por Gerosa (2007), luego conforme avanza la edad disminuyen los casos posiblemente por el bajo número de caninos que llegan a mayor edad (Gerosa, 2007; Withrow, 2009).

En Suecia se encontró que la incidencia se eleva con la edad, a los 6 años fue de 1%, a los 8 años de 6% y a los 10 años fue de 13% (Withrow, 2009), las neoplasias en glándula mamaria en perras tienen la incidencia más alta que en otras especies domésticas y tres veces más elevada que en humanos (Meuten, 2002; Kumaraguruparan *et al.*, 2006; Núñez, 2012).

Los tumores mamarios benignos suelen aparecer en la vida más tempranamente que los malignos (Misdorp, 1988) y en animales jóvenes a menudo pueden presentarse displasias o hiperplasias (Pérez Alenza *et al.*, 2000).

2.3.1.4 Sexo

Los tumores mamarios son el tipo neoplásico más frecuente en la hembra canina entera (Dobson, 2014; Salas, 2015), pueden llegar a representar el 50% o más de todos los tumores en hembras sin embargo en machos menos del 1 % (Dobson, 2014; Withrow, 2009). Los perros machos no están completamente protegidos contra el desarrollo de neoplasias de mamas y pueden estar asociadas con anormalidades hormonales como secreción de estrógenos por tumor de células de Sertoli (Henry, 2010).

2.3.1.5 Raza

Según Jubb *et al.* (2007), los caninos más afectados pertenecen a razas puras, la literatura reporta al cocker, poodle, teckel, pastor alemán, maltes, yorkshire entre otras como razas de mayor predisposición (Dobson, 2014 y Withrow, 2009).

En estudios más recientes, como el de Salas (2015) realizado en México, el grupo mayoritario que presento neoplasias de glándula mamaria fue mestizo 20.1%, seguido por la raza Poodle 18.1% y Cocker 15.5% similar al estudio de Briceño (2014) en Venezuela. Según Chau (2009) en Perú, los mestizos son los que presentaron con mayor frecuencia neoplasias mamarias y representaron el 38.3%, seguido por la raza cocker con 13% y bóxer 6.2% (Chau, 2009). Mientras que el estudio de Caicedo *et al.* (2012) realizado en Colombia se obtuvo entre las raza más resaltantes al Poodle 31.6% seguido por los mestizos 18.3 % y cocker spaniel 9.1%.

Se sugiere que existe relación entre el tamaño del canino y la presentación de tumores mamarios, predomina la aparición de estos en perros de razas pequeñas 48.4% (Ruano, 2013), seguido por las razas medianas 29.1% y por ultimo las razas grandes 22.3% (Salas, 2015). En el estudio de Itoh *et al.* (2004)

sugiere que la incidencia de tumores mamarios malignos es menor en perros de raza pequeña que en otras.

2.3.1.6 Localización

Respecto a la localización de los tumores, aproximadamente el 60 % se presentó en la cuarta (26.4%) y quinta (32.6%) glándula mamaria (Chau, 2009; Ruano, 2013) probablemente por el mayor volumen de tejido mamario que presenta un alto número de células sensibles a la transformación tumoral (Gerosa, 2007; Sánchez, 2014). Más del 50% de los casos de neoplasias mamarias fueron de presentación múltiple (Ruano, 2013), según Castillo pueden ser únicos (42%) o múltiples (58%), además al coexistir varios, éstos pueden ser del mismo (33%) o diferente (66%) tipo histológico (Castillo Magan, 2001).

2.3.2 Patogénesis

La etiología de los tumores mamarios es compleja y aún no está completamente dilucidada, pero desde el punto de vista fisiopatológico se debe a una alteración entre los protooncogenes, genes reguladores de la apoptosis y anti-oncogenes, esto desencadena la expresión de productos genéticos alterados que no responden a regulación genética, endocrina, ni proteica (Briceño, 2014).

Los proto-oncogenes se encargan de la replicación y la diferenciación celular, sin embargo, determinadas alteraciones o mutaciones en un protooncogen, pueden transformarlo en su contrapartida patológica, oncogen, el cual puede provocar la proliferación incontrolada de la célula. De esos resalta el oncogen c-erbB2 (HER-2) presente en cánceres mamarios y ováricos, se asocia a un elevado índice mitótico y se correlaciona con una pobre respuesta clínica a la quimioterapia. El oncogen c-erbB2 codifica de forma alterada y truncada un receptor de membrana de factores de crecimiento, con actividad

intrínseca de tirosin kinasa que conlleva a autofosforilaciones que emite señales intracelulares de proliferación. Un estudio realizado por Matsuyama *et al.* (2001) ha demostrado que c-erbB no se expresa en glándulas mamarias normales mientras que si es expresado en tumores mamarios benignos y malignos, y no existe correlación entre el tipo de receptor expresado (c-erbB1, c-erbB2, c-erbB3, c-erbB4) y tipo histopatológico de tumor (Matsuyama *et al.*, 2001). También se menciona al protooncogen c-kit que es frecuentemente expresado en tumores mamarios de perras y en otros tipos de tumores caninos (Kubo *et al.*, 1998). Tanto el c-kit, como el c-erbB pertenecen a la superfamilia de receptores tirosin quinasa y se relacionan con la proliferación y diferenciación celular cabe resaltar que la variedad de receptores tirosin quinasa están expresados en tumores mamarios caninos.

Existe un grupo de genes normales que codifican proteínas que modulan el ciclo celular a través de un efecto inhibitorio sobre la progresión del mismo, son los denominados genes supresores de tumor. El más conocido de este grupo es el gen p53, que codifica una fosfoproteína que regula la replicación del ADN, la proliferación celular y la muerte celular, impide la propagación de células dañadas genéticamente. Se secuenció un gen llamado WAF1, que se expresa por efecto del p53, el producto proteico del WAF1 (la proteína p21) se une a las kinasas dependientes de ciclinas y detienen la progresión del ciclo celular. Cuando el agente mutágeno actúa sobre la célula normal, aumenta la expresión del p53, el ADN puede ser reparado por la célula si ésta no se repara el producto de p53 (fosfoproteína) estimula a otro gen, WAF-1 y el producto de este (proteína p21) induce la entrada en apoptosis (muerte celular programada) de la célula dañada y no reparada, esto para evitar la formación tumoral. Sin embargo en células con pérdida de la función p53 el ADN no puede ser reparado ni iniciar la apoptosis y aparecen células mutantes (Hermo, 2005).

El principal mecanismo por el cual los progestágenos o sus derivados inducen el desarrollo de tumores mamarios incluye la sobre producción de la hormona de crecimiento (GH) dentro de la glándula, esta hormona tiene un efecto directo de estimulación sobre el crecimiento del tejido mamario e indirecto por medio del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I) (Cartagena, 2011), este último se sintetiza

en el hígado y se encuentra en circulación unido a proteínas transportadoras, en los tejidos existen receptores para este factor (IGF-Ir) que al unirse al ligando inician una serie de reacciones bioquímicas en cadena que finalmente se expresan sobre la proliferación celular y en la transformación neoplásica de dichas células esto ocurre en los tumores con Receptores de Estrógeno negativo (ER-) como vía alternativa para la proliferación, o bien, simultáneamente con los tumores ER+ (Hermo, 2005).

Las hormonas hipofisarias mamotróficas como la GH (hormona del crecimiento) y la prolactina tienen un efecto todavía controversial en la tumorigénesis mamaria (Gobello *et al.*, 2001), la hormona del crecimiento (GH) como ya se mencionó fisiológicamente estimula el desarrollo y diferenciación de la glándula y también la lactogénesis, la secreción de GH inducida por progesterona podría influenciar la proliferación de células epiteliales mamarias susceptibles (Ettinger y Felman, 1997). El riesgo de desarrollar un tumor mamario es más elevado para las perras que presentaron muchas pseudogestaciones donde la prolactina jugaría un rol indirecto, asimismo Hermo (2005) señala que la acumulación de productos de secreción dentro de la mama que no llegan a ser eliminados como en la lactancia fisiológica genera distensión de los acinos, lo cual conlleva a hipoxia en esos y por ende la liberación de radicales libres y acúmulo de productos carcinogénicos derivados de la degradación de la misma leche, que al contactarse por prolongado tiempo con el epitelio mamario podrían inducir lesiones pre neoplásicas o influenciar en la evolución de lesiones preexistentes.

La cathepsina D es una de las proteasas que regula la cohesión del medio extracelular, junto con las collagenasas, metaloproteinasas, etc, el aumento de estas se correlaciona con mayor fluidez extracelular por proteólisis de cadherina, actina, vinculina y otras moléculas de adhesión celular. Esta enzima también actúa sobre las proteínas de la membrana basal de las células endoteliales, lo cual favorece el desplazamiento de células neoplásicas que irán a anidar a otros tejidos. Su síntesis es estimulada por estrógenos, además de estar presente en el tejido mamario neoplásico, tanto de tumores ERs (+) como ERs (-). Las metaloproteinasas de matriz (MMPs), son secretadas como pro enzimas y

requieren calcio y zinc para desempeñar su función, juegan un rol fundamental en los mecanismos de degradación durante los procesos de invasión y metástasis, los factores de crecimiento que promueven el crecimiento tumoral también inducen la producción de diversas MMPs. En algunos tumores mamarios caninos se modifica la cantidad o naturaleza de la cadherina de su superficie celular, esto afecta la adhesión intercelular y la migración celular. Es así como las metástasis de células tumorales se correlacionan con la pérdida de cadherina (Hermo, 2005).

Se observó que ciertas células neoplásicas sintetizaban grandes cantidades de colesterol. La principal enzima reguladora de la síntesis de colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), se encuentra aumentada en los tejidos tumorales, debido a que las células tumorales tendrían una mayor demanda de colesterol que interviene en la duplicación celular para la conservación de la integridad de las membranas celulares y activando la DNA polimerasa. Se observó que en animales de experimentación el descenso del colesterol en sangre inducido por la dieta o por tratamiento con fármacos- disminuye el crecimiento de la masa tumoral (Gómez y Alonso, 1998; Alonso y Gómez, 1999).

Cabe recordar que existen múltiples factores de riesgo que parecen estar asociados al desarrollo de tumores en pequeños animales, entre los factores carcinogénicos asociados se encuentran las hormonas sexuales; en el estudio de Salas y Romero las perras enteras presentaron 7 veces mayor predisposición de presentar neoplasias mamarias que las perras castradas (Salas y Romero, 2011). La endogamia y predisposición racial representan un importante factor de riesgo. La edad también influye sobre el desarrollo de neoplasias por lo general se observan tumores en animales con edades superiores a los 4 años, algunos estudios sugieren que la incidencia para la edad de 6 años fue 1%, a los 8 años de 6%, a los 10 años fue 13% (Withrow *et al.*, 2009). El ambiente juega un papel fundamental que en muchos casos puede determinar el desarrollo de una neoplasia, existen carcinógenos como hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y colorantes azoicos, microorganismos y sus

productos como las micotoxinas, algunos virus ADN oncogénicos, asbesto, cloruro de vinilo, cromo, níquel, aldrin, dieldrin, clordano, luz ultravioleta, radiación ionizante, enfermedades previas o subyacentes, se consideran las principales causas (Briceño, 2014).

Las células tumorales pueden invadir territorio adyacente y entrar a la circulación sanguínea, a partir de donde pueden colonizar órganos distantes y eventualmente formar un tumor secundario, llamado metástasis (Mareel y Leroy, 2003).

2.3.3 Diagnóstico clínico

Al recibir al paciente, se debe realizar una historia clínica completa (Anexo 8) que incluya: sexo (entera o castrada), raza, edad, alimentación, administración de hormonas sexuales, cuando se realizó la esterilización, estado del ciclo estral, pariciones, eventos de falsa preñez, fecha del servicio y velocidad del crecimiento del tumor (Gobello y Corrada, 2001). Posteriormente se procede a realizar una exploración general y luego la evaluación de las glándulas mamarias y linfonódulos regionales axilar e inguinal. Identificar la localización de cada tumor mamario, fecha de aparición y ritmo de crecimiento, diferencias de tamaño relacionadas con el celo, tamaño del nódulo en el momento de la consulta (en tres dimensiones), estado del linfonódulo regional, adherencia a planos profundos y/o piel y la presencia de ulceración de la piel implicada en la lesión (Hermo, 2005).

Es importante conocer el ritmo de crecimiento de los tumores mamarios y si se presentaron tumores con anterioridad, alrededor del 50% de perras afectadas presenta múltiples nódulos a lo largo de la cadena mamaria (Ruano, 2013). Se debe conocer el tamaño de cada nódulo, como indicador del pronóstico, estos nódulos pueden aumentar de tamaño por el contenido quístico o estimulación hormonal, sin embargo el crecimiento acelerado puede ser indicativo de malignidad (Gerosa, 2007). En la Figura 07 podemos observar 2 neoplasias de diferente tamaño en glándula mamaria inguinal.

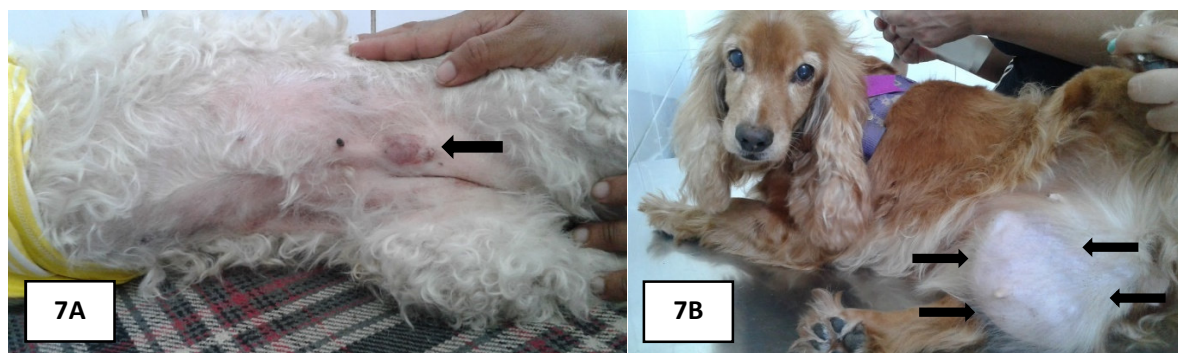


Figura 07. Tumor mamario en glándula mamaria inguinal izquierda en hembra canina Poodle de 12 años (7A). Tumor mamario en glándula inguinal derecha cocker spaniel ingles 8 años respectivamente (7B). (Clínica de Animales Menores FMV-UNMSM, 2018)

Los tumores benignos normalmente son nódulos redondeados, pequeños y no adheridos a planos profundos de la piel. Los tumores de aspecto maligno tienen presentaciones muy diversas: nódulos, placas, masas, con o sin ulceración y pueden presentar adherencias e infiltración a piel como a planos profundos (Ruano, 2013).

La evaluación radiográfica de los perros afectados con tumores mamarios debe emplearse como herramienta de rutina y se ha de tomar 3 proyecciones de tórax LLD, LLI y VD o DV, además de evaluar solicitar una ecografía de abdomen, si se confirma la presencia de metástasis en tórax o se considera necesario. Asimismo se ha de programar la realización de cirugía, en caso el perro no se encuentre en estadio V o presente carcinoma mamario inflamatorio. Todo paciente con diagnóstico de una neoplasia requiere exámenes complementarios. Los cuales son básicamente hematología completa, química sanguínea incluyendo el estudio detallado de la función del hígado y función urinaria. (Briceño, 2014).

Las perras con tumores mamarios benignos pueden presentar molestia ocasionada por el crecimiento de la masa, como lamido excesivo de la masa y resistencia a la manipulación. Los signos clínicos pueden relacionarse a los sitios de metástasis de los tumores mamarios malignos, en caninos los

órganos comúnmente afectados son los ganglios linfáticos regionales y pulmones, pueden presentar intolerancia al ejercicio, disnea, fatiga y cianosis (Owen, 1966), en algunos casos se pueden presentar signos de osteoartropatía hipertrófica pulmonar, tales como cojera, nueva formación de hueso en las extremidades distales de los miembros, manifestándose como protuberancias palpables (Brodey, 1983 y Rodríguez 1995).

2.3.4 Diagnóstico microscópico

Se debe tomar en cuenta la realización de citología a los tumores y linfonódulos aumentados de tamaño, siempre que sea posible también se realizará la Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF) de los linfonódulos clínicamente normales, además de tener en cuenta el drenaje linfático, revisar el Cuadro 02. Aunque, debido a la estirpe de los tumores mamarios estos pueden ser muy variables entre nódulos e incluso puede variar el grado de malignidad de una zona a otra en un mismo tumor, además si es de gran tamaño la utilidad de la citología es limitada (Cartagena, 2011). En los tumores benignos, se observan grupos de células epiteliales con muy pocas atipias, con tamaño y aspecto uniforme y relación núcleo citoplasma incrementada. En el caso de tumores mamarios malignos, muchos de estos tumores presentan componente mixto epitelial y mesénquima; se observan células epiteliales con distintas y muy diversas atipias; existen tumores malignos muy diferenciados que resultan difíciles de distinguir de hiperplasias o tumores mamarios benignos (Ruano, 2013).

La biopsia excisional o incisional y su posterior estudio histopatológico es el método de elección para confirmar el diagnóstico (Hermo *et al.*, 2005), aunque su fiabilidad está condicionada a la elección de las muestras remitidas (Cartagena, 2011). Actualmente se dispone también de marcadores tumorales para la evaluación microscópica de neoplasias mamarias, que posteriormente se detallarán.

2.3.4.1 Clasificación histopatológica

En el 2010 Goldschmidt *et al.* (2011) realizó una clasificación histológica de los tumores mamarios, dentro de los parámetros usados en la FMV-UNMSM, como la estirpe, el comportamiento y la morfología de la neoplasia. Además la nueva clasificación histológica se relaciona directamente con el componente celular proliferado, esto en muchos casos requiere confirmación inmunohistoquímica, técnica que no es aplicada en la FMV-UNMSM. El sistema de clasificación histopatológica recientemente propuesto y la subtipificación molecular podría ayudar a determinar el pronóstico y el tratamiento más adecuado para cada caso (Im *et al.*, 2014). Esta clasificación incluye la evaluación de criterios histológicos de malignidad en el caso de carcinomas mamarios (Goldschmidt *et al.*, 2011)

En el caso de los carcinomas Peña *et al.* (2013) añade una gradación del I al III (bajo grado, grado intermedio, alto grado). El sistema de gradación empleado es una adaptación del sistema Elston-Ellis utilizado actualmente en neoplasias mamarias humanas (Elston y Ellis, 1991), también conocido como sistema Nottingham. Se basa en la puntuación de tres criterios morfológicos: la proporción de arquitectura tubular de la neoplasia, el grado de pleomorfismo nuclear y el índice mitótico (Cuadro 02 y 03).

Cuadro 02. Criterios histológicos de malignidad del carcinoma mamario (Goldschmidt *et al.*, 2011)

	Formación tubular	Pleomorfismo nuclear	Mitosis por 10 HPF / Núcleo Hiper cromáticos
1 punto			
Peña	Marcada formación de túbulo >75% de la muestra.	Núcleo pequeño uniforme y regular y nucléolo ocasional.	0 – 9 mitosis/10 HPF
Misdorp	Marcada formación de túbulo	Ligero pleomorfismo y tinción nuclear	Ocasionales núcleos hiper cromáticos o figuras de mitosis por HPF
2 Puntos			
Peña	Moderada formación tubular (10 – 75% de la muestra), mezclada con áreas de crecimiento del tumor sólido.	Moderado grado de variación nuclear de tamaño y forma, núcleos hiper cromáticos y presencia de nucléolos (algunos prominentes).	10 – 19 mitosis/10 HPF
Misdorp	Moderada formación tubular	Moderado pleomorfismo y tinción nuclear	2-3 núcleos hiper cromáticos o figuras de mitosis por HPF
3 Puntos			
Peña	Mínima o nula formación tubular (<10%)	Marcada variación en el tamaño nuclear y núcleos hiper cromáticos, algunos con uno o más nucléolos prominentes.	> 20 mitosis / 10 HPF
Misdorp	Pocos o ausencia de túbulo	Marcado pleomorfismo y tinción nuclear.	2-3 núcleos hiper cromáticos o figuras de mitosis por HPF

HPF: De las siglas en inglés High- Power Field 400x (Campo de gran aumento).

Cuadro 03. Grado de malignidad histológica del carcinoma mamario (Goldschmidt *et al.*, 2011)

PUNTAJE TOTAL	GRADO DE MALIGNIDAD
3 a 5	I (Bajo) – bien diferenciado
6 a 7	II (intermedio) – moderada diferenciación
8 a 9	III (alto) – pobre diferenciación

Clasificación histopatológica Goldschmidt 2011

1. Neoplasias epiteliales malignas

1.1 Carcinoma - *in situ*

1.2 Carcinoma simple

a. Tubular

b. Tubulopapilar

c. Papilar - quístico

d. Cribiforme

1.3 Carcinoma invasivo micropapilar

1.4 Carcinoma sólido

1.5 Comedocarcinoma

1.6 Carcinoma anaplásico

1.7 Carcinoma procedente de un adenoma complejo / tumor mixto benigno

1.8 Carcinoma tipo complejo

1.9 Carcinoma y mioepitelioma maligno

1.10 Carcinoma tipo mixto

1.11 Carcinoma ductal

1.12 Carcinoma papilar intraductal

2. Neoplasias epiteliales malignas. Tipos especiales

2.1 Carcinoma de células escamosas

2.2 Carcinoma adenoescamoso

2.3 Carcinoma mucinoso

2.4 Carcinoma rico en lípidos (secretor)

2.5 Carcinomas de células fusiformes

a. Mioepitelioma maligno

b. Carcinoma de células escamosas - variante de células fusiformes

c. Carcinoma - variante de células fusiformes

2.6 Carcinoma inflamatorio

3. Neoplasias malignas mesenquimales-sarcomas

3.1 Osteosarcoma

3.2 Condrosarcoma

3.3 Fibrosarcoma

3.4 Hemangiosarcoma

3.5 Otros sarcomas

4. Carcinosarcoma- Tumor mamario mixto maligno

5. Neoplasias benignas

5.1 Adenoma simple

5.2 Adenoma papilar intraductal (papiloma ductal)

5.3 Adenoma ductal

5.4 Fibroadenoma

5.5 Mioepitelioma

5.6 Adenoma complejo (adenomioepitelioma)

5.7 Tumor mixto benigno

Se procede a detallar las neoplasias más relevantes diagnosticadas en la FMV- UNMSM, en el presente estudio en relación a la clasificación de Goldschmidt *et al.* (2011)

a. Carcinoma Tubular

Son carcinomas mamarios comunes en el perro. En el carcinoma tubular las células están predominantemente dispuestas en forma tubular (Figura 08), la pared de los túbulos es de 1 a 2 células de espesor y las células son variables en su morfología. Las células a menudo tienen citoplasma eosinófilo, los nucléolos pueden ser únicos y muy grandes o múltiples y pequeños. La actividad mitótica también es variable. La formación de túbulos, la morfología celular y el índice mitótico son las características para la clasificación de carcinomas mamarios (Cuadro 2 y 3). El estroma intertubular consiste en vasos y fibroblastos, y puede estar infiltrado por células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. Cuando las células neoplásicas se infiltran en el tejido mamario circundante, pueden evocar una respuesta del estroma, como una extensa proliferación de miofibroblastos. La naturaleza infiltrante de la neoplasia junto con la anisocariosis y el aumento de la actividad mitótica es una característica que diferencia a los adenomas del carcinoma *in situ* y carcinomas.

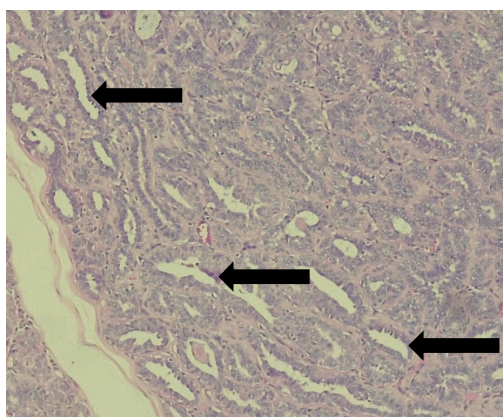


Figura 08. Carcinoma de tipo tubular, glándula mamaria, canino. Presenta múltiples estructuras tubulares (flechas), pleomorfismo nuclear, celular y figuras de mitosis. Caso 834-13 HE 100x. Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal (FMV – UNMSM)

b. Carcinoma tubulopapilar

Este tipo de carcinoma difiere del tipo tubular por tener papilas que se extienden en la luz, los túbulos neoplásicos se disponen en forma sésil (Figura 09). Las papilas se sostienen por un estroma de tejido conectivo fibrovascular. El resto de las características son similares al carcinoma tubular.

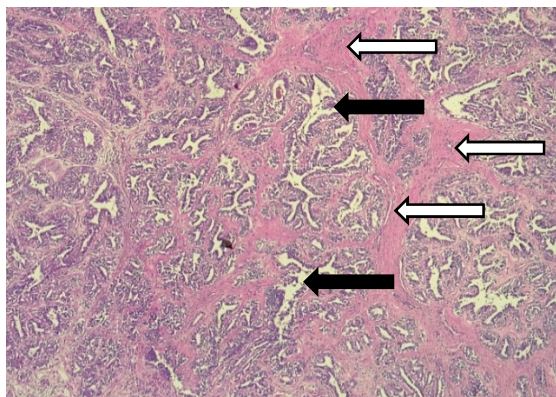


Figura 09. Carcinoma de tipo tubulopapilar, glándula mamaria, canino. Presenta pleomorfismo nuclear y celular, las papilas (flechas negras) están soportadas por un estroma fibrovascular fino (flechas blancas). Caso 987-16 HE 100x. Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal (FMV – UNMSM)

c. Carcinoma Papilar – quístico

El carcinoma mamario tipo papilar quístico difiere del tipo tubular en presentar papilas que se extienden con una marcada luz tubular dilatada y quística. Las papilas son soportadas por un estroma de tejido conectivo fibrovascular, y el lumen tubular contiene un material eosinofílico, mezclado con granulocitos degenerados y macrófagos espumosos. Las características restantes son como se describen en carcinoma tubular.

d. Comedocarcinoma

Es una neoplasia caracterizada por la presencia de áreas necróticas en el centro de los agregados de células neoplásicas (Figura 10). En las zonas de necrosis, hay detritus celular, neutrófilos necróticos, y macrófagos. La necrosis se piensa que es una combinación de apoptosis y cariorrexis. El tejido periférico de la zona afectada y los focos que no muestran necrosis consisten en agregados de células muy juntas dispuestas en focos sólidos, cordones, o túbulos, apoyados sobre un estroma de tejido conectivo fino fibrovascular. Las células neoplásicas presentan disposición y morfología similar a la descrita anteriormente, aunque la mayoría de los casos no muestran la formación de túbulos (es decir, son carcinomas sólidos). La infiltración de células neoplásicas en los vasos linfáticos se puede encontrar en la periferia de la neoplasia, con metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

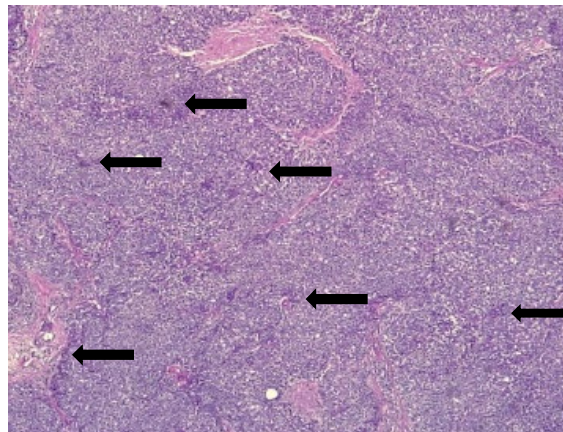


Figura 10. Comedocarcinoma, glándula mamaria, canino. Nótese el área central de necrosis (flechas), mientras que las células neoplásicas periféricas son viables. Caso 368-16 HE 100x. Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal (FMV – UNMSM)

e. Carcinoma tipo complejo

El carcinoma de tipo complejo tiene un componente epitelial maligno y un componente mioepitelial benigno (Figura 11). La primera población está compuesta de células epiteliales cuboides a columnares dispuestas en túbulos irregulares que forman una o varias capas, con una cantidad escasa a moderada de citoplasma eosinófilico, estas células presentan anisocariosis y anisocitosis moderada a severa, y hay un número variable de mitosis. La necrosis de estas células epiteliales puede ser focal o multifocal, y ocasionalmente pueden estar presentes focos de diferenciación escamosa. La segunda población se compone de células mioepiteliales dentro del intersticio, dispuestas dentro de una matriz fibrótica basófila (mixoide), núcleos centrales redondeados a ovoides con cromatina finamente punteada y un pequeño nucléolo central, la anisocariosis y la anisocitosis son mínimas.

Rodean las áreas neoplásicas linfocitos y células plasmáticas así como otras células inflamatorias. Los carcinomas complejos deben diferenciarse de los adenomas complejos por su mayor celularidad y el pleomorfismo significativo del componente epitelial, un mayor índice mitótico, focos de necrosis y un patrón de crecimiento infiltrativo.

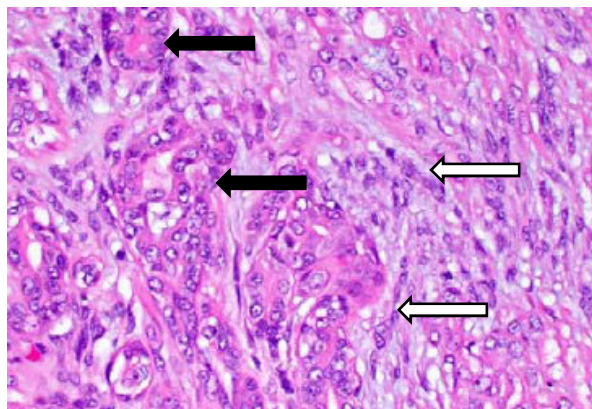


Figura 11. Carcinoma complejo, glándula mamaria, canino. Existe pleomorfismo de las células epiteliales (flechas negras), células mioepiteliales (flechas blancas). HE 400x (Goldschmidt *et al.*, 2011)

f. Carcinoma tipo mixto

El carcinoma de tipo mixto es infrecuente, el componente epitelial es maligno y el componente mioepitelial y mesenquimal es benigno; este último es cartílago y / o hueso y / o tejido adiposo. La neoplasia se caracteriza por la presencia de tres o más poblaciones de células soportadas por un estroma fibrovascular. La primera población está compuesta por células dispuestas en túbulos irregulares. La segunda población se compone de células mioepiteliales benignas. El tercer componente consiste en focos de cartílago y / o tejido óseo y / o adiposo, que no presentan atipia; el hueso presenta osteoblastos que son reactivos pero no neoplásicos.

Los carcinomas de tipo mixto deben diferenciarse de los tumores mixtos benignos por su mayor celularidad y el pleomorfismo significativo del componente epitelial, un mayor índice mitótico, focos de necrosis y un patrón de crecimiento infiltrativo.

g. Osteosarcoma

Es la neoplasia de tipo mesenquimal más común de la glándula mamaria canina, presenta crecimiento rápido de una masa mamaria que había estado presente durante algún tiempo (años). Dentro de la neoplasia, hay proliferación de células que varían de fusiforme a estrellada a ovoide, se asocia con islas osteoides y / o formación ósea tumorales, presenta figuras de mitosis con frecuencia. El comportamiento biológico de esta neoplasia es similar al de los osteosarcomas en otros lugares, con metástasis vía hematógena, principalmente a los pulmones.

h. Condrosarcoma

Es una neoplasia mamaria poco común que a menudo es multilobulada. Las células neoplásicas en la periferia de los lóbulos son pequeñas con núcleos hipercromáticos redondos, binucleadas o

multinucleadas ocasionales, con nucléolos prominentes, las mitosis son variables. La matriz condroide basófila es variable en cantidad, pero no es indicador pronóstico.

i. Fibrosarcoma

El fibrosarcoma es una neoplasia infrecuente de glándula mamaria que puede surgir dentro de una neoplasia preexistente de glándula mamaria (Figura 12). Hay proliferación de células fusiformes, con una pequeña cantidad de citoplasma eosinofílico y núcleos ovales a alargados que contienen cromatina finamente punteada y nucléolos variablemente distintos. La anisocariosis y anisocitosis son moderadas a marcadas y las mitosis son comunes. Los fibrosarcomas deben diferenciarse de los mioepiteliomas malignos, carcinomas de células fusiformes (por inmunohistoquímica).

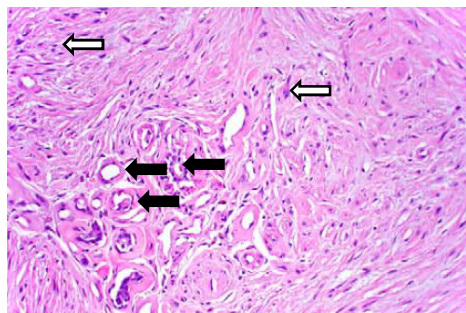


Figura 12. Fibrosarcoma, glándula mamaria, canino. Los conductos (flechas negras) mamarios están rodeados por las células fusiformes neoplásicas (flechas blancas). HE 100x. (Goldschmidt *et al.*, 2011)

j. Hemangiosarcoma

Los hemangiosarcomas primarios se pueden encontrar surgiendo dentro del tejido mamario (no dérmico o subcutáneo). Sus características histopatológicas son idénticas a estas neoplasias en bazo.

k. Tumor mamario mixto maligno

El tumor mamario mixto maligno está compuesto por células neoplásicas malignas tanto de origen epitelial como mesenquimal (Figura 13). Es una neoplasia poco frecuente, es siempre muy agresiva y presenta pronóstico similar al de los carcinomas anaplásicos (Dobson, 2014). El componente epitelial causa metástasis a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales y pulmones, y el componente mesenquimal, a través de la vía hematógica a los pulmones.

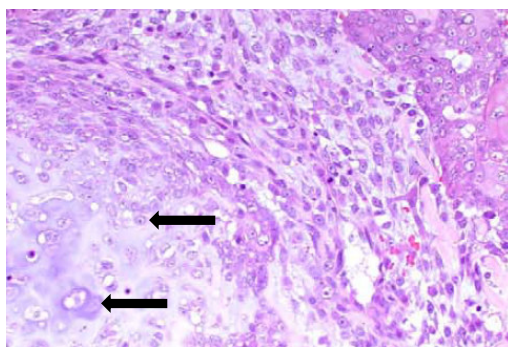


Figura 13. Tumor mamario mixto maligno, glándula mamaria, canino. Dos poblaciones neoplásicas están presentes, células neoplásicas muestran diferenciación condroide (flechas) e islas de carcinoma. HE 100x. (Goldschmidt *et al.*, 2011)

l. Carcinoma inflamatorio

El término carcinoma inflamatorio se caracteriza por un curso clínico fulminante, presentación súbita, edema, eritema, firmeza y calor de las glándulas mamarias, con o sin nódulos mamarios. Histológicamente, se han descrito varios tipos de carcinomas mamarios altamente malignos. El signo distintivo de la confirmación histológica del carcinoma inflamatorio mamario es la invasión de vasos linfáticos de la dermis por embolia neoplásica. El bloqueo de los linfáticos superficiales por las células tumorales es responsable del edema severo encontrado en la región.

m. Adenoma simple

Los adenomas simples son lesiones nodulares, no filiformes, bien delimitadas (Figura 14). El estroma fibrovascular de soporte es escaso a moderado. Los túbulos están revestidos por una sola capa de células cuboidales a columnares con una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo. Los núcleos son centrales y redondos a ovalados, con cromatina finamente punteada y un nucléolo central pequeño. La anisocariosis y la anisocitosis son mínimas con pocas figuras mitóticas.

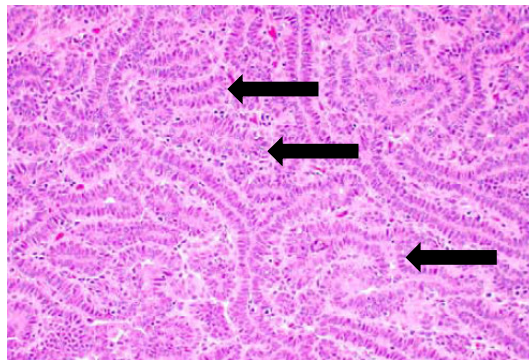


Figura 14. Adenoma, glándula mamaria, canino. Los conductos (flechas) están revestidos por una población uniforme de células columnares. HE 100x. (Goldschmidt *et al.*, 2011)

o. Fibroadenoma

El fibroadenoma consiste en túbulos alineados en células cuboidales o columnares, con núcleos redondos y uniformes (Figura 15) y un extenso estroma de tejido conjuntivo, rico en mucopolisacáridos. Las células estromales fibroblásticas tienen núcleos alargados, con poco citoplasma. Las neoplasias más grandes tienen un tejido conectivo fibroso más denso e hialinización del estroma.

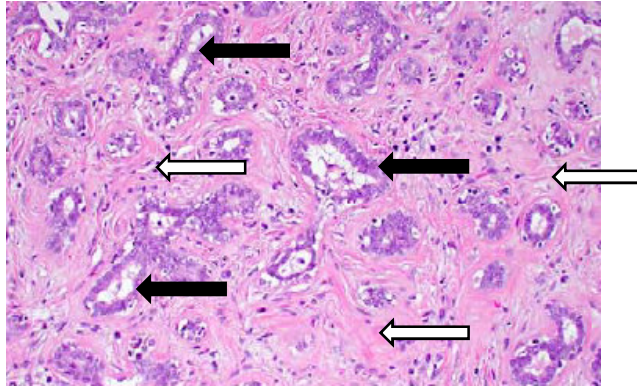


Figura 15. Fibroadenoma, glándula mamaria, canino. Los conductos (flechas negras) están rodeados por un extenso estroma fibroso (flechas blancas). HE 100x. (Goldschmidt *et al.*, 2011)

p. Mioepitelioma

El mioepitelioma es una neoplasia rara compuesta de células fusiformes mezcladas con un material basófilo fibrilar extracelular (matriz mixoide). Las células tienen bordes celulares poco demarcados, una pequeña cantidad de citoplasma fibrilar y un núcleo redondo e hipocrómico con cromatina punteada. La anisocariosis y anisocitosis son mínimas y el índice mitótico es bajo. Las células mioepiteliales se pueden identificar mediante inmunohistoquímica.

q. Tumor mixto benigno

El tumor mixto benigno tiene proliferación epitelial (tubular) y mioepitelial con focos de cartílago y / o hueso (Figura 16). Esta neoplasia consiste en más de dos poblaciones celulares y cantidades variables de estroma fibroso. La primera población se compone de túbulos conformados por células cuboidales a columnares y que tienen una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico, los núcleos son redondos a ovalados con cromatina finamente punteada y un nucléolo basofílico central único, la anisocariosis y anisocitosis son mínimas.

La segunda población se compone de células fusiformes con bordes celulares poco demarcados y una cantidad moderada de citoplasma. Los núcleos son redondos a fusiformes con cromatina finamente punteada y un nucléolo único se asocia con estas células un abundante matriz mixoide fibrilar, además presenta áreas multifocales de cartílago y / o hueso y / o tejido adiposo. Existe un cierto debate sobre el origen del cartílago y del hueso dentro de estos tumores mixtos benignos. Dentro del componente mesenquimal hay indicios de diferenciación cartilaginosa y también formación multifocal de hueso bien diferenciado este podría resultar del cambio metaplásico de las células epiteliales, células mioepiteliales y de células estromales intersticiales (Kiehl, 2016). El hueso en los tumores mixtos se produce por la osificación endocondral del cartílago formado por las células mioepiteliales o por la osificación intramembranosa del tejido conectivo estroma.

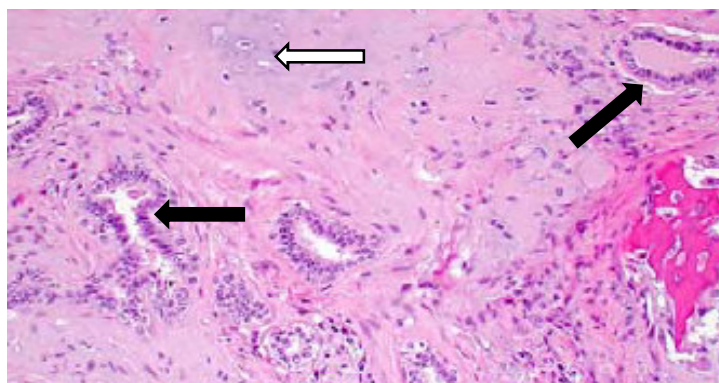


Figura 16. Tumor mixto benigno, glándula mamaria, canino, componente epitelial quístico (flechas negras), componente mesenquimal con diferenciación cartilaginosa (flechas blancas) y ósea. HE 100x (Goldschmidt *et al.*, 2011)

La clasificación propuesta por Goldschmidt incluye los criterios histológicos para identificar el grado de malignidad (Cuadro 03), y por medio de un puntaje acumulativo, determina el grado de diferenciación al tejido original (Cuadro 04) (Goldschmidt *et al.*, 2011), eso se complementa con el estadiaje (Cuadro 05), para brindar el pronóstico de la neoplasia.

2.3.4.2 Marcadores tumorales

La innovación en la tecnología como la citometría de flujo o inmunohistopatología, aportan a la detección de marcadores nucleares de proliferación o receptores de estrógenos y progesterona, esto brinda información sobre los factores pronósticos como posibles tratamientos de tipo hormonal.

2.3.4.2.1 Citometría de flujo

Esta técnica nos permite conocer el contenido de ADN y establecer la ploidia de un tumor. La proporción de aneuploidia (contenido de ADN anormal), es más frecuente en tumores malignos que benignos, y se asocia con un peor pronóstico.

Mediante esta técnica se consigue determinar el porcentaje de células de un tumor que están duplicando su ADN, se encuentran en fase S, y por ende, el índice de proliferación celular, lo cual se relaciona al pronóstico del mismo.

2.3.4.2.2 Inmunohistoquímica

La aplicación de esa técnica sobre cortes histopatológicos aporta en demostrar la presencia de receptores de estrógenos y/o progesterona, esto se asocia con un mejor pronóstico, mayor tiempo libre de enfermedad y una mayor supervivencia, se expresa especialmente en las neoplasias mamarias benignas, lo cual indica una probable influencia y dependencia hormonal (Illera *et al.*, 2006). La ausencia de receptores suele relacionarse con mayor agresividad, tumores poco diferenciados (Gundan *et al.*, 2011 y Nieto *et al.*, 2000), además la presencia de receptores es muy poco frecuente en metástasis (Hermo, 2005).

Los estrógenos y los receptores de estrógenos (ER), tienen un papel esencial en el desarrollo del tejido mamario y en la progresión neoplásica. Los estrógenos ejercen su función mediante la unión a receptores (ER α y ER β) presentes fundamentalmente en el núcleo celular como miembros de una superfamilia de factores de transcripción. A través de vías génicas y no génicas, el complejo E+ER conduce a procesos nucleares y extra nucleares que promueven la proliferación celular y su diferenciación (Cartagena, 2011).

En TMC la presencia de Receptores de Estrógeno (ER) se ha relacionado con diferenciación tumoral similar a como ocurre en humanos. Existen dos isoformas conocidas de ER, ER α y ER β . En humanos, ha sido confirmado por en PCR tiempo real que ER α es la ER principal. En TMC, una expresión disminuida de ER α se relacionó con un peor pronóstico, acompañado de un tumor de gran tamaño y ulceración de piel. Con respecto a ER β en humanos, su expresión se relacionó con un mayor tiempo de supervivencia en aquellos pacientes tratados con tamoxifeno y ER α negativos. En TMC, los tumores ER β + son frecuentemente benignos y la expresión más alta de ER β en tumores mamarios caninos malignos con un bajo grado de malignidad es sugestivo de su valor como factor de buen pronóstico. Estas diferencias en ER tienen una influencia considerable en terapia endocrina y SERM (Moduladores Selectivos ER), que funcionan como antagonistas completos para ER α y agonistas para ER β , pueden ser útiles en el tratamiento de TMC como lo es para el cáncer de mama humano, especialmente en estrategias de quimio prevención.

Los Receptores de Progesterona (PR) juegan un papel en el desarrollo mamario, promoviendo las unidades lobulares ductales terminales y su expansión durante la pubertad y el embarazo. En cáncer de mama en humanos, se encontró que los PR eran indicadores valiosos de recurrencia, ya que un estado PR negativo se relaciona con un peor pronóstico. El estado combinado de ER y PR reveló diferencias en la supervivencia global, el estado ER- y PR- tiene el peor tiempo de supervivencia, seguido de ER- / PR +, ER + / PR- y ER + / PR +. En los TMC, los tejidos normales benignos y sin alteraciones

comúnmente contienen tanto ER como PR. Las diferencias entre tumores benignos y malignos se encontró en la expresión simultánea inmunohistoquímica de PR y ER α . Entre los tumores benignos, el estado más común era ER α + / PR +, mientras que entre los tumores malignos el estado ER α - / PR + fue dos veces más común. Los tumores malignos tienen una tendencia a perder su dependencia hormonal, en perras y gatas, la falta expresión de estos receptores esteroideos esa asociada a un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico, los tumores malignos y sus metástasis tienden a ser negativo para PR y ER (Queiroga *et al.*, 2011). Estudios en inmuhistopatología han logrado demostrar que el 31% de los tumores mamarios caninos presentan receptores de estrógenos (RE) y un 76% expresa receptores de progesterona (RP). La presencia de uno o ambos receptores es más frecuente en tumores menores de 3cm, sin metástasis, en los grados I/II y en los patrones tubulopapilares (Cartagena, 2011).

"Human Epidermal Growth Factor Receptor-2" (HER-2), la familia HER de tirosin kinasas, presentan un dominio extracelular, un dominio transmembranal y un dominio intracelular con actividad tirosin kinasa, al activarse mediante la unión de un factor de crecimiento (ligando) conduce a la activación tirosin kinasa, a su vez se activa la vía MAP-K ("mitogen activated protein kinase) y la vía phosphatidylinositol 3 kinase, inductoras de proliferación, adhesión, migración, diferenciación, angiogénesis e inhibición de apoptosis. En humanos el HER-2 se ha convertido en un factor pronóstico muy utilizado (Queiroga, 2011), se correlaciona con mayor agresividad y mayor resistencia a la quimioterapia y aparece sobre expresado en un 15-30% de tumores mamarios, en perros los resultados acerca de la sobreexpresión de HER-2 no son claros, debido a resultados variables (Peña, 2014), según un estudio, se encontró sobreexpresión de la proteína HER-2 en el 17% de todos los tumores mamarios caninos y en un 40% de los carcinomas mamarios felinos (Cartagena, 2011) esto se asocia a un mal pronóstico (Martin de las Mulas, J *et al.* 2003).

"Epidermal Growth Factor Receptor" (EGFR), es un receptor transmembranal de tipo tirosin kinasa activado por distintos ligando (EGF, TGF- α), se expresa con frecuencia (60%) en carcinomas

mamarios humanos de tipo basaloide y se asocia con comportamiento agresivo y mal pronóstico, aunque su utilidad como factor pronóstico sigue en discusión. En veterinaria la información de EGFR en neoplasias mamarias caninas es escasa, en algunos trabajos indican una relación inversa entre EGFR y ER en neoplasias malignas mientras otros detectan correlación positiva o ausencia de correlación.

La E-Cadherina es una glicoproteína transmembranal cuyo dominio extracelular promueve la adhesión célula-célula, mientras que su dominio intracelular interactúa con cateninas, encargadas de unir la cadherina con actina citoesquelética. En tejidos es necesaria para el mantenimiento de las adherencias celulares, por ello, su alteración supone un mecanismo facilitador de invasión de células neoplásicas. La E-cadherina se expresa en el epitelio luminal y el mioepitelio basal. La falta de expresión de E-cadherina (una proteína de adhesión celular) se ha demostrado como un factor de mal pronóstico y mayor riesgo de metástasis en tumores mamarios caninos, aunque la información en veterinaria aún es escasa, y su valor como marcador de pronóstico sigue en controversia.

Por otra parte, los perros con tumores que expresan una alta proporción del antígeno Ki—67 (marcador de proliferación celular) desarrollan con más probabilidad metástasis y viven menos tiempo (Cartagena, 2011).

La aplicación de técnicas de inmunohistoquímica ha servido de aporte para establecer las líneas celulares, se realizó estudios acerca de filamentos intermedios (queratinas, vimentina, desmina, etc) y microfilamentos (actina), se observó que la distribución de estos filamentos es específico de cada tejido, y es necesaria para la diferenciación de ciertos diagnósticos histopatológicos (Meuten, 2002).

2.3.5 Estadiaje

Luego de realizar el diagnóstico y para definir la extensión del proceso tumoral, se emplea un sistema de estadiaje clínico (Cuadro 04), en función del tamaño tumoral, la invasión local y de los ganglios regionales y la presencia de metástasis a distancia. El sistema más empleado es el TNM modificado; en el que T hace referencia al tamaño, N a la afectación de los ganglios regionales, y M a la presencia de metástasis a distancia y que clasifica a las perras en 5 estadios clínicos (Cuadro 05). Se debe conocer el T de todos los nódulos, el T se considera el diámetro mayor de cada masa.

Cuadro 04. Estadiaje clínico del Tumor Mamario Canino (Gerosa, 2007)

T- TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO		
T	Perro >10 kg	Perro < 10 kg
T1	< 3 cm	< 2 cm
T2	3 - 5 cm	2 - 3 cm
T3	> 5 cm	> 3 cm
N- ESTADO DE GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES		
N0	Sin metástasis	
N1	Metástasis a ganglio	
M- METASTASIS A DISTANCIA		
M0	Sin metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	

Cuadro 05. Resumen modificado de la Organización Mundial de la salud (WHO) del sistema de estadios clínicos para TMC (modificado Owen 1980) (Gerosa, 2007)

Estadio	Tumor primario (t)	Linfonódulo regional (n)	Metástasis a distancia (m)
I	T1	N 0	M 0
II	T 2	N 0	M 0
III	T 3	N 0	M 0
IV	T x	N 1	M 0
V	T x	N x	M 1

El carcinoma mamario inflamatorio, la neoplasia mamaria más agresiva y de peor pronóstico, se incluye dentro del estadio clínico III, cuyo ritmo de crecimiento es muy rápido (se desarrolla en 1-3 semanas) y la supervivencia es muy baja (media 1-2 meses). Los signos clínicos iniciales aparecen en la piel exista o no un nódulo: edema, eritema, aumento de la temperatura, “piel de naranja”, endurecimiento y dolor. El diagnóstico es netamente clínico, se debe realizar de acuerdo a los signos e historia clínica. Microscópicamente, son tumores de elevada malignidad, cuya característica histológica diferencial es una invasión tumoral de los vasos linfáticos de la dermis (Hermo *et al.*, 2005).

La incidencia de sarcomas es aproximadamente del 5 a 10%, la mayoría son osteosarcomas extra esqueléticos primarios (Figura 15) o fibrosarcomas (Figura 16) tienen pronóstico desfavorable y suelen realizar metástasis vía hematógena (Dobson, 2014).

2.3.6 Tratamiento

El tratamiento tanto en perros como en gatos, en ausencia de metástasis e inflamación, consiste en la extirpación quirúrgica acompañado por quimioterapia o radioterapia (Cartagena, 2011), se debe de tener en cuenta los límites del tumor, el crecimiento infiltrativo, la adherencia a los tejidos adyacentes, la presencia de ulceración o infección. Antes de la cirugía, es importante establecer la existencia de metástasis en los ganglios linfáticos y/o a distancia, así como el estado general del paciente, incluyendo un perfil hematológico y bioquímico (Baba y Cornell, 2007).

2.3.6.1 Quirúrgico

El procedimiento quirúrgico puede ser curativo en algunos casos, mejora la calidad de vida y permite el diagnóstico histopatológico. Debido a que el tamaño del tumor es un marcador pronóstico, el procedimiento quirúrgico debe ser lo más precoz posible (Dobson, 2014; Ruano, 2013) y de acuerdo al estadio y tamaño del tumor (Cuadro 06), además en caso de displasias o tumores benignos con el paso del tiempo estos pueden evolucionar o sufrir transformación maligna.

Existe una controversia respecto a si se realiza o no la OHE en el momento de la cirugía tumoral, dada la alta tasa de tumores ER positivos en perros, parece razonable considerar la ablación de hormonas a través de Ovariohisterectomía (OHE) en perros con malignidad mamaria. Sin embargo, los estudios demuestran que la ovariohisterectomía practicada al momento de la extirpación quirúrgica del tumor, no tiene efecto en la supervivencia, sin embargo, puede brindar un efecto protector frente a la aparición de nuevos tumores benignos y previene otras patologías uterinas (Cartagena, 2011). Los estudios han demostrado que los perros sometidos a OHE dentro de los 2 años anteriores o en el momento de la eliminación de Tumor Mamario Canino (TMC) sobrevivieron un 45% más que perros intactos o esterilizados más de 2 años antes de la extirpación de TMC (Sorenmo *et al*, 2000). Al realizar el

procedimiento quirúrgico siempre se debe buscar obtener márgenes quirúrgicos libres, el margen sugerido es de 2 cm de tejido macroscópico normal (Dobson, 2014).

Cuadro 06. Tipos de técnicas quirúrgicas en TMC (Pérez Alenza, 2000)

ESTADIAJE	CIRUGÍA
I con tumores < 1 cm	Nodulectomía
I con tumores > 1 cm	Mastectomía local
II	Mastectomía local/ parcial
III	Mastectomía parcial (1 a 3 o 4 a 5)/ completa *
IV	Mastectomía completa **
V	Valorar cirugía paliativa

* Cuando existen características clínicas de malignidad: adherencia, mala delimitación, infiltración, ulceración, crecimiento rápido.

** Existe controversia al respecto y son necesarios estudios mejores, se recomienda cirugías radicales en estadios IV siguiendo los principios de la cirugía oncológica general.

Los tumores de diámetro de 0.5 cm (Withrow, 2009), o menor a 1 cm (Ruano, 2013), clasificados en estadio I, deben ser extraídos mediante técnica quirúrgica, lumpectomía o nodulectomía y remitidos a evaluación histopatológica. Si la lesión es maligna se aceptan márgenes cercanos pero limpios de 1 a 2 cm (Withrow, 2009). En caso el tumor presente márgenes quirúrgicos incompletos y malignidad se deberá realizar una extirpación más agresiva (Dobson, 2014).

La mastectomía local / regional, extirpación de una glándula, está indicada en estadio I, y el tumor tenga tamaño mayor de 1 cm de diámetro y hubiese fijación a la piel o fascia, se debe aumentar

la cantidad de tejido a extraer con el fin de obtener márgenes libres (Ruano, 2013). Debido a que existe confluencia individual de las glándulas, el realiza la mastectomía regional para extraer las glándulas 4 y 5 como una unidad o las glándulas 1,2 y 3 puede resultar más sencillo que dividir las y extirpar una glándula sola (Withrow, 2009).

Las mastectomías regionales se realizan en estadio II y III se basan en el drenaje linfático, se recomienda incluir las glándulas 1, 2 y 3 en bloque de similar forma las glándulas 4-5 se extraen en bloque e incluyen los ganglios linfáticos adyacentes, no siempre es posible. En caso del ganglio axilar sólo se retira en caso este aumentado de tamaño y móvil o la citología de positivo a células malignas Asimismo el ganglio inguinal se debe extirpar cuando se escinda la glándula 5 ya que están íntimamente asociados (Dobson, 2014; Withrow, 2009).

Stratmann *et al.* en el 2008 demostró que el 58% de las perros sometidos a mastectomía regional de un tumor mamario solitario pasó a desarrollar una segunda masa mamaria, de los cuales el 75% eran malignos y se presentaron en el resto ipsilateral de la cadena mamaria, los autores recomendaron la mastectomía radical unilateral debido a la alta tasa de desarrollo de segundos tumores en el tejido ipsilateral restante, por ello es aconsejable comentar a los propietarios la posibilidad de desarrollo posterior de nuevas masas en el tejido mamario restante y el papel que la mastectomía unilateral puede tener para prevenir esto (Stratmann,2008).

En caso de estadio III la cirugía puede ser regional o completa y en estadio IV la cirugía debe ser completa (Ruano, 2013). La mastectomía unilateral, en la cual se retira las glándulas mamarias de la 1 a la 5 y los ganglios linfáticos superficiales, se realiza si existen múltiples o grandes tumores. En caso del ganglio axilar debe ser reseccionado únicamente si esta aumentado de tamaño o es positivo al examen citológico.

Mastectomía bilateral, si bien las mastectomía de una cadena son mejor toleradas, se debería dar un plazo de 3 semanas entre ambas intervenciones para favorecer la cicatrización de la herida y relajación muscular. (Dobson, 2014). Este procedimiento puede ser una propuesta en perro y gatos con mamas péndulas (*pendulous mammae*). Si bien esos procedimientos son más rápidos que múltiples mastectomías, no mejoran la supervivencia en el perro. (Withrow, 2009).

Se debe informar que en perras jóvenes y enteras con lesiones múltiples existe una alta posibilidad de cirugías más extensas en el futuro. Además en perros en estadio V se debe valorar realizar cirugía paliativa únicamente. No se deben operar perros con metástasis importantes ni con carcinoma mamario inflamatorio (Ruano, 2013; Withrow, 2009).

2.3.6.2 Quimioterapia

La quimioterapia no ha demostrado definitivamente mejorar los tiempos de supervivencia para perros con cáncer mamario canino. Se han adaptado protocolos humanos para el manejo quimioterapéutico sin una clara ventaja de un protocolo sobre otro (Cuadro 07 y 08), entre los fármacos utilizados en tratamiento de cáncer de mama humano se encuentran la ciclofosfamida, doxorubicina, gmcitabina y taxanos (Dobson, 2014).

La quimioterapia debe aplicarse en pacientes que presenten alto grado de malignidad, tumores no extirpables o con metástasis diseminada (Couto y Moreno, 2013). En caso del carcinoma mamario inflamatorio se tiene como única opción la quimioterapia y uso de antiinflamatorios no esteroideos, debido a que la cirugía no permite márgenes quirúrgicos limpios, por ende está contraindicada. El tratamiento estándar consiste en doxorubicina sola o en combinación con otros quimioterapéuticos (Gerosa, 2007).

Cuadro 07. Quimioterapia empleada en tumores mamarios malignos (Gerosa, 2007; Ruano, 2013)

Quimioterapia empleada en tumores mamarios malignos	
Doxorrubicina	30 mg/m ² cada 21 días en 4 a 6 ciclos.
FAC	Día 1: doxorrubicina 30 m/m ² IV + Días 4, 5, 6 y 7: Ciclofosfamida 200 mg/m ² , IV o PO 50 mg/m ² Días 8 y 15 : 5 – fluorouracilo 150 mg/m ² ,IV
Mitoxantrona	5,5 mg/m ² , IV cada 3 semanas, 4 – 6 ciclos.
Gemcitabina	800 mg/m ² /semana IV 4 dosis

Un estudio prospectivo que compara el resultado de perros (n = 8) tratados con 5-FU (150 mg /m² IV) y ciclofosfamida (100 mg/m² IV) una vez a la semana durante 4 semanas y en caninos (n = 8) tratados sólo con cirugía (Cuadro 09), el TMS para el grupo de quimioterapia fue de 24 meses, en comparación con 6 meses para el grupo de sólo cirugía (Henry, 2010).

En un estudio prospectivo, en perros sometidos a cirugía y tratados con postoperatorio de doxorrubicina 30 mg/m² (n = 12) y perros tratados sólo con cirugía (n = 19), no presentaron un impacto significativo de la quimioterapia en el intervalo libre de recurrencia o tiempo de supervivencia (Simón *et. al*, 2006).

Terapia metronómica oral: Se debe valorar su uso en casos de estadio V (metástasis a distancia), empleando una combinación de un AINE y un quimioterápico oral (Ciclofosfamida 15 mg/m²/24h o Clorambucilo 4 mg/ m²/24h) (Ruano, 2013).

2.3.6.3 Radioterapia

Aun se deben realizar mayores estudios para determinar el papel de la radioterapia en tumores mamarios caninos. Sin embargo, debido a la ubicación anatómica de las glándulas mamarias la radioterapia conlleva un alto riesgo de efectos secundarios sobre los órganos abdominales (Dobson, 2014).

La radioterapia puede aplicarse antes del procedimiento quirúrgico y brinda ciertas ventajas, como la reducción del tamaño tumoral lo cual puede facilitar la ablación, también se puede aplicar después de la resección quirúrgica de un tumor, sin embargo se debe dar 1,5 a 3 semanas de tiempo antes de iniciar la radioterapia debido a que puede afectar el periodo cicatrizal, si la demora entre cirugía y radioterapia es prolongada, las células tumorales residuales pueden tener el tiempo suficiente para repoblar el campo quirúrgico perdiéndose las ventajas de la misma (Hermo, 2005) .

2.3.6.4 Otros

La propuesta de un tratamiento hormonal puede utilizarse cuando se tengan estudios inmunocitoquímicos de expresión de receptores hormonales especialmente frente a estrógenos. Sin embargo los tumores con alto grado de malignidad no suelen presentar estos receptores por ende no existe beneficio en su uso.

El uso de tamoxifen en mujeres ha demostrado tener actividad antitumoral (Dobson, 2014), sin embargo no se ha usado ampliamente en el tratamiento de TMC, en parte debido a la poca rutina de evaluar receptores de estrógeno y progesterona en el tejido canino, y en múltiples casos se debe interrumpir la medicación debido a efectos secundarios estrogénicos como edematización de la vulva, secreción vaginal, incontinencia, infección del tracto urinario, alopecia parcial, piometra de muñón en

el 25% de los perros tratados (Morris et al, 1993 y Henry, 2010). El preciso mecanismo de acción de tamoxifeno es todavía incierto, se piensa que podría deberse a un bloqueo competitivo de ERs también se ha sugerido que parte del efecto antitumoral podría estar relacionado con la actividad inhibitoria de la proteína quinasa C (PKC), debido a que los tumores de mama tienden a presentar mayores niveles de PKC que el tejido normal (Hermo, 2005).

El tratamiento terapéutico usualmente se basa en la inhibición de la proliferación o la destrucción de las células neoplásicas, pero no en la reducción de sus propiedades invasivas, como las que se produce por el aumento de metaloproteasas, se han desarrollado un grupo de inhibidores sintéticos de MMPs aun en estudios. Entre ellos se destacan el BB- 94 o batimastat, que inhibe las MMPs al ocupar el sitio del Zn en la enzima, y ciertas tetraciclinas modificadas (Doxiciclina, minociclina), cuyo mecanismo de acción exacto se desconoce (Gómez y Alonso, 1998). También se ha propuesto el uso de inhibidores en la ruta biosintética del colesterol, la lovastatina es un antibiótico fúngico que inhibe en forma competitiva la actividad de la HMG-CoA reductasa, porque su estructura es semejante al sustrato, el HMG-CoA, sus efectos no se limitan sólo a la proliferación de las células tumorales, sino también se comporta como un potente inhibidor de los procesos de adhesión, migración e invasión, de los cuales depende la capacidad de establecer metástasis, en modelos animales experimentales de carcinoma mamario las acciones antitumorales de la lovastatina , se han observaron incluso luego de administrar dosis relativamente bajas de 1 a 2 mg/kg/24h (Gómez y Alonso, 1998).

El uso de inmunoestimulantes, aún se encuentra en estudio, su finalidad es la de estimular el sistema inmune para posibilitar la inhibición del crecimiento tumoral. Se han investigado varios métodos de inmunomodulación no específica para el tratamiento de TMC, como el *Corynebacterium parvum*, Bacillus Calmette- Guerin (BCG), levamisol en dosis de 5mg/kg tres veces por semana durante 3 meses (Harvey y Gilbertson, 1977) y liposoma encapsulado muramil tripéptido de fosfatidil-etanolamina (L-

MTP-PE). Sin embargo, ninguno ha demostrado claramente un beneficio clínico para perros con TMC (Henry, 2010). Actualmente se buscan métodos novedosos para el tratamiento de TMC entre ellos la viroterapia oncolítica para tratar los carcinomas mamarios caninos se sugiere que rMV-SLAMblind (un virus recombinante del sarampión), infecta células del carcinoma mamario canino y muestra actividad antitumoral in vitro, en xenoinjertos y ex vivo (Koichiro *et.al*, 2016). Debido a que se ha detectado expresión de COX 2 en tumores de mama, algunos animales podrían verse beneficiados por tratamientos con antiinflamatorios no esteroides que bloqueen la COX2 (Gerosa, 2007).

El trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado semejante a los anticuerpos que produce el organismo de forma natural, intenta bloquear los receptores mediante el empleo de proteína anti receptores (anticuerpos anti receptores) se ha llegado a estudios clínicos altamente satisfactorios con pacientes humanos con cáncer de mama positivo al HER2. La estrategia ha sido frecuentemente empleada in vitro, pero todavía no se cuenta con estudios de este tipo en veterinaria (Hermo, 2005).

La terapia para perros con carcinoma mamario inflamatorio (CMI) varía entre los oncólogos veterinarios, pero el acuerdo general es que la cirugía está contraindicada, debido a la dehiscencia de la herida, coagulación intravascular diseminada, edema de las extremidades que pueden complicar la recuperación quirúrgica. Se ha demostrado que existen altos niveles de expresión de COX-2 en el CMI canino, eso sugiere que la inhibición de la COX-2 con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden ser beneficiosos, aún en pacientes tratados con radiación, AINE y quimioterapia basada en doxorubicina, el pronóstico para CMI continua siendo malo (Henry, 2010).

2.3.7 Pronóstico

El pronóstico es reservado en función al tipo, grado y estadio del tumor, existen ciertos criterios al examen clínico y evaluación histopatológica y asociarlos a un pronóstico negativo en caso de tumores mamarios (Henry, 2010).

Los sarcomas y el carcinomas inflamatorio tienen muy mal pronóstico ya que presentan una alta probabilidad de metástasis y bajos TLE (tiempo libre de enfermedad) y la ST (supervivencia total) (Ruano, 2013) El TLE es el período que transcurre entre el tratamiento quirúrgico y la aparición de recidivas y/o metástasis y la ST muestra el tiempo entre la extirpación de la masa y la muerte del animal por el tumor u otras causas (Castillo Magan, 2001). Los tumores mixtos malignos, los carcinomas de células escamosas y los carcinomas sólidos se han asociado con tiempos de supervivencia más cortos que los carcinomas tubulares o papilares. Los carcinoma *in situ* y adenocarcinomas justifican un mejor pronóstico (Pérez, 2000).

Las neoplasias con presencia de células mioepiteliales (complejas) tienen mejor pronóstico que las simples. Dentro de los carcinomas simples, existe un orden creciente de malignidad: no infiltrativo, tubulopapilar, sólido, anaplásico. Los carcinomas tubulares hacen metástasis con más frecuencia y con más frecuentemente causan la muerte del animal, el pronóstico empeora en función de la mayor anaplasia de la neoplasia (Castillo Magan, 2001). Existen características reproductivas según algunos estudios que se asocian a un peor pronóstico, como estros de corta duración, o un bajo número de ciclos estrales por año.

Según múltiples estudios se sugiere que el consumo de una dieta hiperproteica e hipograsa en perras con cáncer mamario puede prolongar su tiempo de sobrevivencia (Alenza *et al.*, 1998), también indican que el pronóstico es influenciado negativamente con dietas altas en grasa (Cartagena, 2011).

Cuadro 08. Criterios malignidad relacionados con factores de pronóstico negativo en tumores mamarios caninos (Gerosa, 2007)

Características de malignidad	
Historia clínica y examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Masa detectada en menos de 6 meses • Crecimiento invasivo y rápido • Fijación a la piel o tejido subcutáneo • Ulceración • Tamaño mayor a 3 cm.
Clasificación histopatológica	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de malignidad. • Metástasis a linfonódulos regional • Invasión de vasos sanguíneos • Clasificación : carcinoma inflamatorio, carcinoma anaplásico, carcinoma simple o complejo • Inmunohistoquímica, receptores de estrógenos ausentes o escasos • Índice de división celular alto

En el estudio de Merlo, los pacientes fueron controlados clínica y radiológicamente a los dieciocho (18) meses post-cirugía con el objeto de detectar metástasis a distancia y presencia de neoplasias en otras mamas. La totalidad de los animales muertos (44%) correspondió a los Estadios III y IV (Cuadro 10) (Merlo *et al.* 2005).

Cuadro 09. Correlación de la estadificación clínica con la evolución de los pacientes 18 meses pos cirugía (Merlo *et al.*, 2005)

ESTADIFICACIÓN EVOLUCIÓN	I	II	III	IV	%
Vivos	8 (73%)	3 (50%)	-	-	11(30.5%)
Vivos con metástasis	3 (27%)	3 (50%)	3 (23%)	-	9 (25%)
Muertos	-	-	10 (77%)	6(100%)	16 (44.5%)
TOTAL	11(100%)	6(100%)	13(100%)	6(100%)	36(100%)

La sobrevida total rodea los 4 a 17 meses para animales con tumores malignos, y suelen dar metástasis durante los 2 años de realizada la cirugía (más comúnmente 1 a 9 meses) (Clark, 1994). Los tumores que son menos invasivos y mejor diferenciados tienen bajas recurrencias, como aquellos que presentan baja reactividad linfoide. El diagnóstico histopatológico de tumor mamario maligno no siempre indica una neoplasia clínicamente maligna, cerca de la mitad de los tumores mamarios “malignos” no recurren ni se diseminan después de la ablación quirúrgica. Aun cuando el pronóstico no puede fundamentarse en el examen histopatológico, existen generalidades (Loar, 1989).

El crecimiento rápido e invasivo se relaciona con un mal pronóstico, cabe resaltar que el peor factor pronóstico es la invasión vascular y linfática, que se evalúa histológicamente, se relaciona con un corto periodo de supervivencia, un factor pronóstico importante es la densidad microvascular, un aumento en la neo vascularización se asocia aun peor tipo histológico, mayor metástasis ganglionares y a una mayor tasa de recurrencia (Cartagena, 2011).

La citometría de flujo determina el contenido de ADN de un tumor y su ploidía (número de dotaciones cromosómicas completas que contiene un núcleo celular), la fracción de la fase S (síntesis de ADN) del tumor permite establecer que los tumores aneuploides (cantidad anormal de ADN) y con elevada fracción de la fase S tienen mal pronóstico. El marcador Ki-67 permite establecer la fracción de crecimiento tumoral o el grado de proliferación nuclear (Gómez y Alonso, 1998).

El tipo histológico y el grado histológico no son las únicas variables que influyen sobre el pronóstico. Se pueden considerar otros parámetros a tener en cuenta:

El tamaño del tumor, aquellos menores de 3 cm (T1) presentan mejor pronóstico que los mayores de 3 cm (T2 y T3). Peña registro que las neoplasias de tamaño inferior a 1 cm se asocian con supervivencias del 100% a los dos años, los tumores de entre 1 y 2,9 cm con supervivencias del 80% aproximadamente y los tumores mayores de 3 cm con supervivencias del 60% aproximadamente a los dos años post cirugía (Peña *et al.* 2013).

Las metástasis a ganglios por medio de evaluación citológica o histológicamente son clasificadas como de grado IV en la clasificación TNM, con independencia del tamaño que posean (Ruano, 2013).

Las neoplasias que contienen tejido mioepitelial junto con el componente carcinomatoso presentan mejor pronóstico que los carcinomas simples (un sólo tipo celular). La célula mioepitelial parece tener efectos inhibidores del crecimiento, invasión y angiogénesis (Deugnier, 2002; Pandey, 2010).

2.3.8 Seguimiento

En caso de tumores malignos se recomienda realizar seguimiento, se debe realizar radiografía de tórax y exploración física cada 3 meses pos cirugía hasta el año de edad y posteriormente cada 6 meses hasta los 2 años (Gerosa, 2007).

Cada revisión debe consistir en la historia clínica y examen físico, palpación de las mamas operadas para la detección temprana de recidivas, palpación del resto de mamas y tejido intermamario para la detección temprana de nuevas neoplasias y radiografía de tórax.

III. MATERIALES Y METODOS

3.1 Lugar de estudio

La recopilación de protocolos y evaluación de láminas histopatológicas se realizó en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3.2 Tamaño muestral

Los protocolos recopilados corresponden a las histopatologías de neoplasias caninas y glándula mamarias en caninos diagnosticados en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, desde enero del 2007 a diciembre del 2016.

3.3 Variables

Se registró mediante una ficha (Anexo 1) la siguiente información: número de caso, raza, edad, ubicación de la(s) glándula(s) mamarias afectadas, número de neoplasias mamarias y diagnóstico histopatológico.

Las variables del presente estudio fueron las siguientes:

- Raza :
 - Raza Pura: Razas definidas.
 - Mestizos
- Edad :
 - Grupo A: 0 a 4 años
 - Grupo B: 5 a 8 años
 - Grupo C: 9 a 12 años
 - Grupo D: 13 años a más
- Sexo : (*)
 - Hembra
 - Macho

(*) No se registra datos si el canino se encuentra intacto o entero.
- Ubicación de la(s) glándula(s) mamarias afectadas :
 - Glándula mamaria torácica craneal
 - Glándula mamaria torácica caudal
 - Glándula mamaria abdominal craneal
 - Glándula mamaria abdominal caudal
 - Glándula mamaria inguinal
- Número de la(s) glándula(s) mamarias afectadas :
 - Única
 - Múltiples
- Diagnóstico histopatológico: Clasificación según Goldschmidt *et al.*, 2011

Los datos obtenidos en el LHEPA, se basan en 3 aspectos, comportamiento, estirpe y morfología, esa información se recategorizó según la Clasificación de Goldschmidt *et al.*, 2011

3.4 Análisis de datos

La frecuencia de neoplasias de glándula mamaria en caninos durante el periodo 2007-2016 se estableció de la siguiente manera:

$$\text{Frecuencia de Neoplasias de Glándula mamaria} = \frac{\text{Casos positivos a neoplasias de glándula mamaria}}{\text{Total de neoplasias}}$$

Estos datos se dispusieron en tablas de frecuencia utilizando las distribuciones de las variables (raza, edad y diagnóstico histopatológico) con un intervalo de confianza de 95%.

$$IC_{0,95} = 1.96 \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$$

Donde:

p = proporción hallada en la muestra

q = (1-p)

n = tamaño de la muestra

IV. RESULTADOS

El presente estudio retrospectivo realizado entre el 2007 y 2016 en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, mostró que en este periodo de 10 años, se recopilaron 1599 procesos neoplásicos en caninos diagnosticados histopatológicamente, de los cuales el $22.4\% \pm 2.04\%$ IC_{0.95} (359/1599) corresponden a neoplasias de glándula mamaria.

Respecto al sexo, 356 casos registraron sexo, de los cuales 349 casos correspondieron a hembras y 7 a machos, cuya frecuencia es de 98% hembras y 2% en machos como indica el cuadro 10.

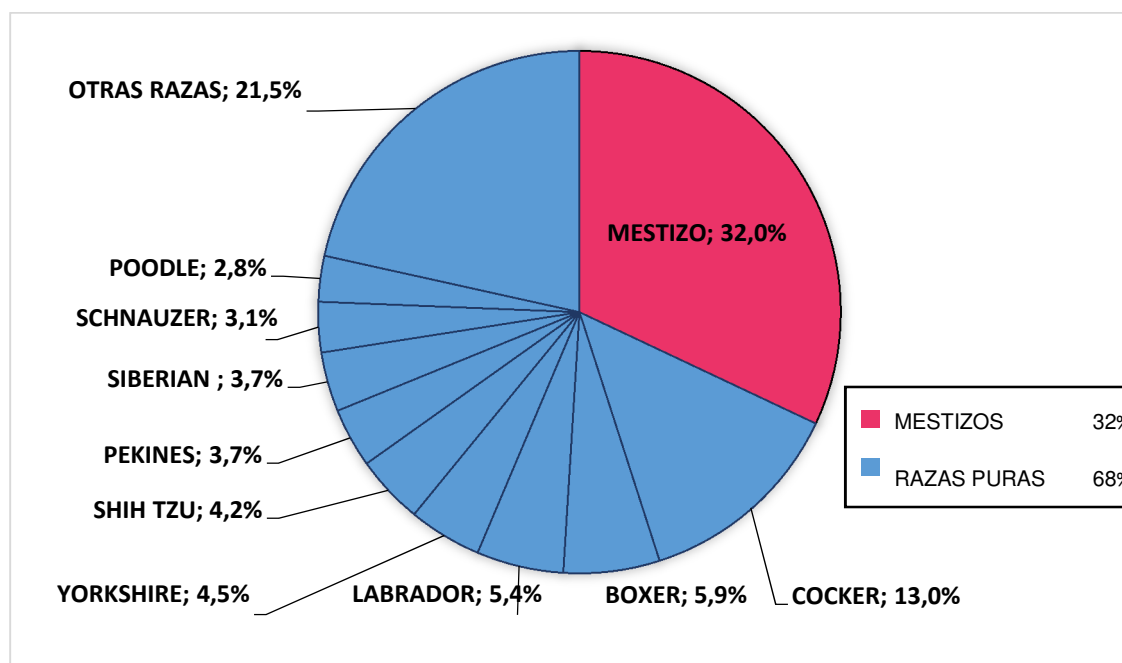
Cuadro 10. Frecuencia de neoplasias mamarias caninas respecto al sexo durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM)

Sexo	Casos	%
Hembras	349	98
Machos	7	2
Total	356	100

3 pacientes no registraron sexo

El 68% de los pacientes estudiados pertenecían a razas puras, mientras que el 32% era de origen mestizo,) como se observa en el Cuadro 11, las razas con mayor número de presentación fueron cocker 13% (46/353), bóxer 5.9% (21/353), labrador 5.4% (19/353), yorkshire 4.5 (16/353) y Shih Tzu 4.2% (15/253), las cuales constituyen el 65% del total de casos.

Cuadro 11. Frecuencia de neoplasias mamarias en caninos según raza durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM)



Respecto a la presentación según diagnóstico histopatológico, se recopilieron 359 protocolos de pacientes con neoplasias mamarias los cuales sumaron un total de 570 láminas histopatológicas de neoplasias de glándula mamaria. Al utilizar la clasificación de Goldschmidt *et al.* (2011), se realizó una recategorización de las 30 (5.3%) neoplasias benignas y 540 (94.7%) neoplasias malignas (Anexo 7). La neoplasia maligna más frecuente representó el 86.3% se identificó como carcinoma, seguida por las neoplasias mesenquimales que representaron el 6.1% (33/540). La neoplasia benigna más frecuente fue el tumor mamario mixto benigno 1.8% (Cuadro 12).

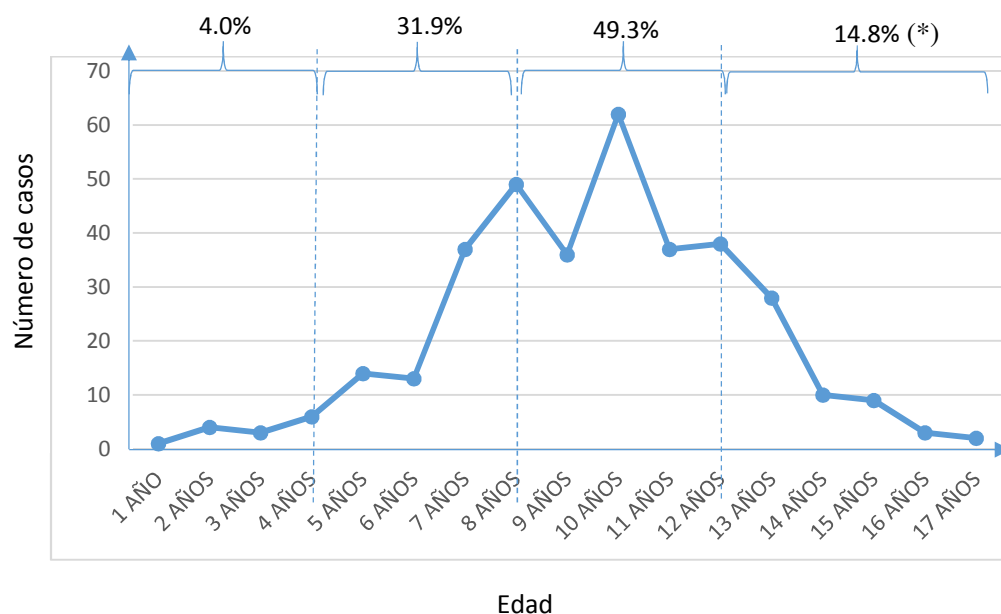
Cuadro 12. Diagnóstico histopatológicos de neoplasias mamarias en caninos durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM)

TIPO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLOGICO	n	%
Neoplasias malignas	Carcinoma tubular	81	14.2
	Carcinoma tubulopapilar	31	5.4
	Carcinoma papilar quístico	244	42.8
	Carcinoma sólido	39	6.8
	Comedocarcinoma	2	0.4
	Carcinoma tipo complejo	23	4.0
	Carcinoma tipo mixto	39	6.8
	Carcinoma ductal	1	0.2
	Carcinoma de células escamosas	8	1.4
	Condrosarcoma	1	0.2
	Fibrosarcoma	12	2.1
	Hemangiosarcoma	9	1.6
	Leiomiosarcoma	4	0.7
	Liposarcoma	1	0.2
	Mixosarcoma mamario	2	0.4
	Osteosarcoma	1	0.2
	Rabdomiosarcoma	3	0.5
	Tumor mamario mixto maligno	39	6.8
Neoplasias benignas	Adenoma simple	5	0.9
	Fibroadenoma	6	1.1
	Lipoma	2	0.4
	Hemangioma	7	1.2
	Tumor mamario mixto benigno	10	1.8
		570	100.0

Según los resultados obtenidos, el punto máximo de presentación ocurre a los 10 años, en el cual hubo 62 casos (17,7%); la segunda edad más frecuente ocurrió a los 8 años con 49 casos (14%), el estrato etario entre los 9 y los 12 años fue el que presentó mayor cantidad de casos con 173 (49,3%); tal como se ve en el Cuadro 13, además 7/359 casos no reportaron edad. Los demás casos se distribuyeron entre un rango de edad que estuvo entre 1 año a los 17 años.

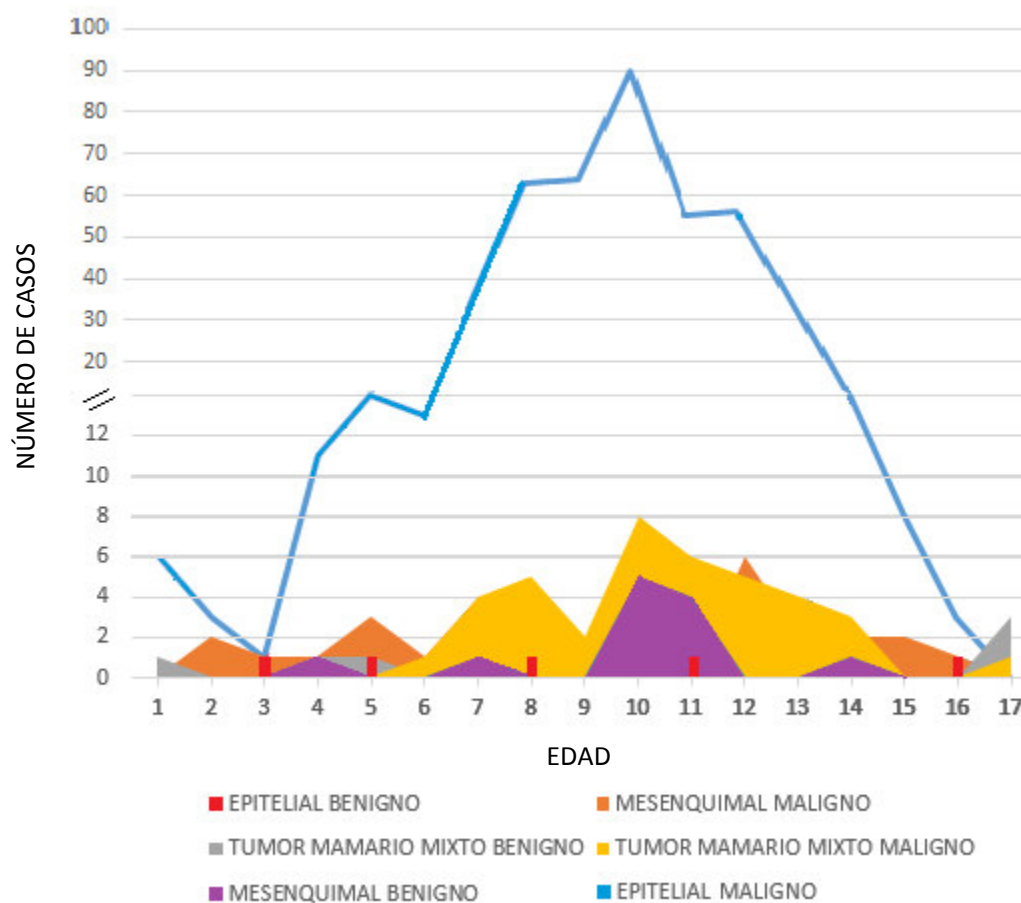
Además se observa baja presentación en los caninos jóvenes menores a 4 años, y una curva ascendente conforme aumenta la edad, sin embargo existe un descenso de presentación en el estrato etario de mayores a 12 años.

Cuadro 13. Presentación de neoplasias mamarias en caninos según edad durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM)



(*)Porcentaje de acuerdo al estrato etario que representan.

Cuadro 14. Neoplasias de glándula mamaria durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM), respecto al origen celular y edad.

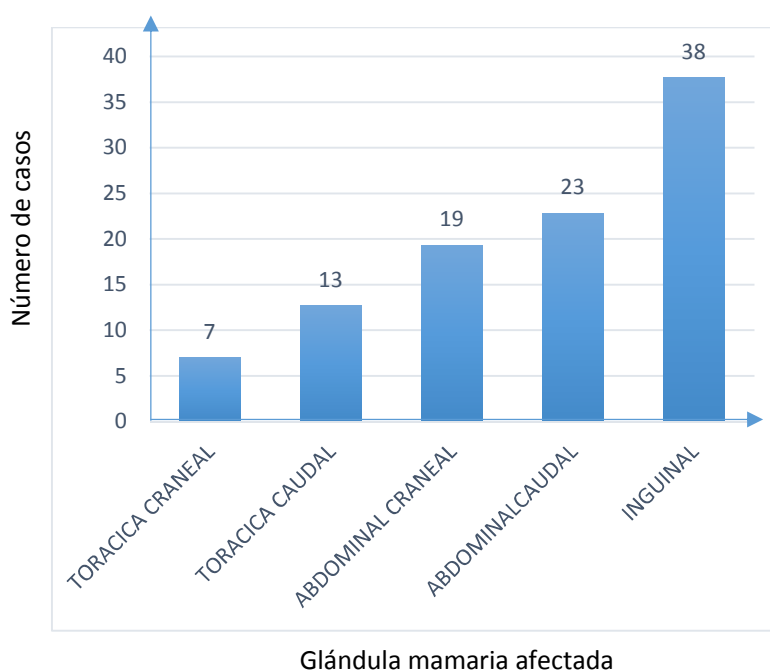


Los casos se distribuyeron entre un rango de edad que estuvo entre 1 año a los 17 años. El punto máximo de presentación ocurre a los 10 años, en el cual hubo 90 casos de origen epitelial maligno, además de ser el tipo celular que se afecta con más frecuencia. Asimismo los tumores mamarios mixtos malignos se presentaron en un rango de edad entre los 6 y 14 años.

En relación al número de neoplasias mamarias de los 359 pacientes, 235 (65%) presentaron sólo un tumor en la cadena mamaria, mientras que 124 (35%) presentaron múltiples tumores en diferentes glándulas mamarias.

Aproximadamente el 60% de neoplasias se presentó en la cuarta y quinta glándula mamaria, se puede observar en el Cuadro 15 conforme son más caudales las glándulas mamarias son más comúnmente afectadas, y es la glándula mamaria inguinal la que presenta neoplasias con mayor frecuencia.

Cuadro 15. Localización de las neoplasias de glándula mamaria durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM).



55 Pacientes no registraron glándula mamaria afectada

58 Láminas no registraron glándula mamaria afectada

V. DISCUSION

En este estudio las neoplasias de glándula mamaria presentaron una frecuencia del 22.4%, distribución similar a los estudios previos realizados en Perú, según Orbegoso (1993) de 1973 a 1992 fue de 20.2% (100/494), Chau (2009) de 1994 al 2006 registró el 18.1% (204/1128), se puede observar un incremento en la frecuencia de presentación ligado a mayor número de muestras remitidas en intervalos de tiempo más cortos, mayor concientización de los dueños y la mayor expectativa de vida.

Estudios realizados en México y Colombia obtuvieron resultados similares respecto al porcentaje de neoplasias mamarias, Salas (2015) con 16.8% y Caicedo (2012) con 17,81% respectivamente, sin embargo Briceño (2014) en Venezuela registro un 33.8%.

Es bien documentado que los tumores mamarios son el tipo neoplásico más frecuente en la hembra canina esto se asocia a los constantes ciclos estrales cuyos cambios hormonales repercuten en el crecimiento del tejido mamario, el 98% de casos en este estudio correspondieron a hembras, lo cual coincide con múltiples autores cuya frecuencia en hembras fue del 97% según Sánchez y Guarín (2014), el 99% según Rostami *et al.* (1994), Chau 94% (2009). Respecto a los caninos machos, estos presentaron por lo general características malignas según Rostami *et al.* (1994) y en este estudio representó al 2%.

Jubb *et al.* (2007) reporta a los caninos más afectados pertenecientes a razas puras, de los 353 protocolos evaluados, el 68% de los pacientes estudiados pertenecían a razas puras, mientras que el 32% era de origen mestizo. En nuestro estudio, el grupo estuvo liderado por los perros mestizos con 32% y las razas puras fueron comúnmente afectadas por tumores mamarios caninos, la raza cocker con 13% fue la más común seguida por la raza bóxer 5.9% y labrador 5.4% orden que se mantiene y coincide con los estudios previos realizados en nuestro país por Chau (2009) en el intervalo 1994 al 2006 y en el estudio previo de 1973 al 1992 de Orbegoso (1993) la distribución fue mestizos 35% , cocker 13.4%,

pastor alemán 12.2% y dóberman 8.5%, siendo esas dos últimas razas desplazadas por bóxer y labrador, razas más comunes en nuestro medio actualmente. En México y Venezuela, las razas notificadas con mayor frecuencia incluyen mestizos, poodle, cocker (Briceño, 2014 y Salas, 2015) y en Colombia fue poodle, mestizos y cocker (Caicedo, 2012).

De acuerdo a la clasificación histopatológica las neoplasias malignas se presentaron con frecuencia superior y representaron el 94.7%, en estudios previos Chau (2009) obtuvo un 78%, los resultados de Caicedo (2012) fueron de 80% y se asemeja al de otros estudios con 74% (Stratmann *et al.*, 2008). Sin embargo Gerosa (2007), Dobson (2014), Salas (2015) en México y Sánchez en Colombia (2014) registraron un aproximado del 50%, además Bronden (2010) reporta en Dinamarca un 38% de neoplasias mamarias malignas. Es de resaltar que en nuestro medio, la presentación de tumores mamarios malignos es bastante alta, se ha de evaluar si las diferencias entre estudios se deben a sesgos en la forma de muestreo, al envío de sólo las muestras sospechosas de malignidad (Gerosa, 2007), la decisión de los dueños de no operar, o no realizar el estudio histopatológico y la consanguinidad, por lo cual se debe evaluar potenciales factores de riesgo que pueden existir.

En las neoplasias mamarias caninas la variable de edad es resaltante, según múltiples estudios se ha identificado que la edad de presentación con mayor número de casos se encuentra en caninos de 7 a 13 años de edad (Sánchez, 2014), pero se pueden presentar casos excepcionales en individuos jóvenes, en este estudio a partir de los 7 años se empezó a incrementar la frecuencia de presentación, el estrado etario entre 9 a 12 años presento mayor número de casos y represento el 49.3%, sin embargo de 13 años a más la presentación fue sólo de 14.8%, este descenso es debido a la menor cantidad de caninos que llegan a esta edad (Gerosa, 2007; Withrow, 2009), o la preocupación de los dueños de someter a cirugía a mayor edad a caninos gerontes. La edad en la que prevalecieron los tumores mamarios caninos fue 10 años con 17.7%, como lo indica Gerosa (2007); según Dobson (2014) la edad media de presentación fue de 8 años, en nuestro estudio 8 años fue la segunda edad más frecuente con 14%. El 41% y 42% de

los casos registrados en Colombia y este estudio en Lima - Perú se presentó en caninos de 8 a 10 años (Caicedo *et al.*, 2012).

Respecto a la localización de los tumores, según múltiples estudios aproximadamente el 60% se presentó en la cuarta y quinta glándula mamaria (Chau, 2009 y Ruano, 2013), lo cual coincide con nuestro trabajo en que el 60.6% de los tumores se presentó en estas dos glándulas mamarias, y con mayor frecuencia en la glándula mamaria inguinal con 32.6% y 37.7% , y en segundo lugar de frecuencia la glándula mamaria abdominal caudal con 26.4% y 22.9% según Chau y este trabajo respectivamente, esto se debe probablemente al mayor volumen de tejido mamario susceptible a la transformación tumoral (Gerosa, 2007, Sánchez, 2014). Según Ruano (2013) más del 50% de los casos de neoplasias mamarias fue de presentación múltiple, sin embargo en este estudio sólo el 35% de casos tuvo presentación múltiple, esto puede ser debido a falta de información brindada al llenar el formulario ya que no se registró cirugías previas.

El tipo histopatológico más frecuente en esta recategorización fue el carcinoma papilar quístico 42.8 % seguido por carcinoma tubular 13.9% lo cual se acerca a los resultados obtenidos por Briceño basado en la clasificación de Goldschmidt, en el que estos carcinomas fueron frecuentes ocupando el segundo y tercer lugar y fue liderado por el Carcinoma complejo (Briceño, 2014). Las neoplasias mamarias benigna representaron el 5.3% y se presentó con mayor frecuencia el Tumor mamario mixto benigno, hemangioma y fibroadenoma, esto difiere con el estudio de Briceño que presento el adenoma simple seguido por el adenoma intraductal como neoplasias benignas más frecuentes. Al realizar la recategorización múltiples diagnósticos no presentaron alteración respecto a la nomenclatura, sin embargo acuñamos el diagnóstico de Comedocarcinoma aquellas neoplasias malignas de glándula mamaria que presentaron zonas de necrosis en el centro de los nidos formados por células epiteliales malignas. Y el estudio se vio limitado a brindar ciertos diagnósticos que requerían la realización de pruebas inmunohistoquímicas.

VI. CONCLUSIONES

1. Durante el periodo 2007 al 2016 en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos las neoplasias mamarias en caninos representaron el 22.4% del total de procesos neoplásicos.
2. Las neoplasias mamarias se presentaron con mayor frecuencia en caninos gerontes de 8 a 12 años, principalmente en hembras.
3. Los caninos pertenecientes a razas puras fueron comúnmente afectados en especial la raza cocker.
4. Las glándulas mamarias caudales son las más afectadas y la presentación única fue más frecuente frente a múltiples neoformaciones.
5. La mayoría de neoplasias mamarias fueron malignas y de acuerdo a la Clasificación de Goldschmidt *et al.* (2011) el diagnóstico histopatológico más frecuente fue el carcinoma papilar quístico (42.8%).

VII BIBLIOGRAFIA

1. Alenza D, Rutterman, G, Peña L, Beynen A, Cuesta P. 1998. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12: 132-139.
2. Aspinall V, Cappello M. 2009. *Introduction to veterinary anatomy and physiology textbook*. 2da edición. ELSEVIER. Bristol UK. p 238.
3. Aughey E. y Frye F. 2001. *Comparative veterinary histology with clinical correlates*. Manson publishing. Estados Unidos. p 291.
4. Baba A. y Cornel C. 2007. *Comparative Oncology*. The Publishing House of the Romanian Academy. Romania. [Internet], [5 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9557/>
5. Benjamín S. y Lee A. 1999. Clasificación and behavior of canine mammary epithelial neoplasm based on lifespan observations. *Vet Pathology*. 36; 423-436.
6. Briceño A. 2014. Estudio retrospectivo de la casuística de tumores mamarios en pequeños animales en un servicio privado de anatomía patológica veterinaria en Caracas-Venezuela. *Redvet*. Volumen 15 N° 10.
7. Briones F, Calderón M, Muñoz J, Venegas F y Araya N. 2002. El anticuerpo monoclonal ki-67 como elemento de valor diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas. *Revista Chilena de Anatomía*, 20(2), 165-168.

8. Bronden LB, Nielsen SS, Toft N, Kristensen AT. 2010. Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Vet Rec.* May 8;166(19):586-90.
9. Caicedo J, Iregui C, Cabarcas M, Acosa B. 2012. Estudio comparativo de la frecuencia de tumores mamarios según sexo, edad y tipo histológico en caninos y humanos en los laboratorios de patología anatómica de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá. *Revista Colombiana de Ciencia Animal* 5: 1.
10. Cartagena J. 2011. *Oncología veterinaria*. Zaragoza, España. Servet. P 194.
11. Chandra S y Adler R. 2008. Frequency of different estrous stages in purpose-bred beagles: a retrospective study. *Toxicol Pathology* 36, 944–49.
12. Chang S, Chang C, Chang T, Wong M. 2005. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002), *J Am Vet Med Assoc.* 227:1625.
13. Chang, Chao-Chin, Tsai, Min-Hsuan, Liao, Jiunn-Wang, Chan, Peng-Weng, Wong, Min-Liang, Chang, Shih-Chieh. 2009. Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. In *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235 (4), 391–396.
14. Chau G. 2009. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria de caninos diagnosticadas histopatológicamente en el laboratorio de histología, embriología y patología veterinaria de la

- FMV – UNMSM durante el periodo 1994 – 2006. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. p 44.
15. Clark JH. 1994. Mechanism of action of steroid hormones and antagonists. Pharmacology of the contraceptive steroids. Raven Press, NY. 27-40.
 16. Climent S, Terrado J, Climent M, Sarasa M, Latorre R, Muniesa P. 2013. Embriología y Anatomía Veterinaria Vol.2. 1ª ed. Editorial Acribia. España. p 430.
 17. Couto G y Moreno N. 2013. Oncología canina y felina de la teoría a la práctica. Zaragoza – España. Servet. p 216.
 18. Deugnier M, Teulière J, Faraldo M, Thiery J, Glukhova Marina. 2002. The importance of being a myoepithelial cell. In Breast Cancer Res. 4 (6). p 224–230.
 19. Dobson JM, Duncan LB. 2014. Manual de oncología en pequeños animales. 3ra ed. Barcelona: Ediciones S. p 540.
 20. Dyce K, Sack J, Wensing K. 2007. Anatomía Veterinaria. Ed. Médica Panamericana. México, D.F., México. p 689.
 21. Echevarne L. 2012. Neoplasias mamarias caninas. Laboratorio de analisis Echevarne. [Internet], [2 enero 2018]. Disponible en: <https://www.echevarne.com/imagenes/guia-neoplasias-mamarias.pdf>

22. Elston CW y Ellis IO. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. In *Histopathology* 19 (5), 403–410.
23. Ettinger SJ, Feldman EC. 1997. Tratado de medicina interna veterinaria. 4ta ed. Intermedica, 2053-2056.
24. Eurell J. y Frappier B. 2006. Dellmann's text book of veterinary histology. 6ª edición. Blackwell publishing . Oxford UK. p 419.
25. Evans H. y de Lahunta A. 2013. Miller's anatomy of the dog. 4ª edición. Elsevier. Missouri. p 850.
26. Gerosa RM. 2007. Geriatria canina. Buenos Aires. Intermedica. p 688.
27. Gobello C. y Corrada Y. 2001. Canine mammary tumors: An endocrine clinical approach. *Comp Cont Educ Pract* 23: 705-710.
28. Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R. 2011. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology* 48(1) 117-131.
29. Gómez D. y Alonso D. 1998. Introducción a la Oncología Molecular. Universidad Nacional de Quilmes. Buenos Aires - Argentina. p 113-134.
30. Gudan K, Hohšteter M, Artuković B, Severin K, Šoštarić-Zuckermann I, Beck A, Seiwert S, Sabočanec R, Grabarević Ž. 2011. Histopathological evaluation and immunohistochemical study

- of estrogen receptor α , HER-2 and Ki-67 in canine neoplastic mammary lesions. // Veterinarski arhiv. 81, 709-722.
31. Henry C y Higginbotham M. 2010. Cancer management in small animal practice. Elsevier. Cánada. p 404.
 32. Hermo G, Garcia M, Torres P, Gobello C. 2005. Tumores de mama en la perra. Ciencia Veterinaria 7: 1-25.
 33. Hoffmann B, Busges F, Engel E, Kowalewski M, Papa P. 2004. Regulation of corpus luteum-function in the bitch. Reprod Domest Anim 39, 232–40.
 34. Illera J, Pérez-Alenza M, Nieto A, Jiménez M, Silvan G, Dunner S, Peña L. 2006. Steroids and receptors in canine mammary cáncer. In Steroids 71 (7), 541–548.
 35. Itoh T, Uchida K, Kenichi I, Kiyotaka K, Eiko K, Tamada H, MoritakeT, Naka H and Shii H. 2004. Clinicopathological Survey of 101 Canine Mammary Gland Tumors: Differences between Small-Breed Dogs and Others. J. Vet. Med. Sci. 67: 345–347.
 36. Jubb K, Kennedy P, Palmer N. 2007. Pathology of Domestic Animals. 5ta ed. Ontario. Saunders Ltd , p 2340.
 37. Kiehl A y Brown M. 2016. Atlas for the Diagnosis of Tumors in the Dog and Cat. Wiley blackwell. USA. p 249.

38. Koichiro S, Misako Y, Tomoko F. 2016. Development of new therapy for canine mammary cancer with recombinant measles virus. Official journal of the American Society of Gene & Cell Therapy. Oncolytics 15022.
39. Kubo K, Matsuyama S, Katayama K, Tsutsumi C, Yonezawa K, Shimada T, Kotani T, Sakuma S, Ohashi F, Takamori Y. 1998. Frequent expression of the c-kit proto-oncogene in canine malignant mammary tumor. Journal Veterinary. Medical Science, 60: 1335-1340.
40. Kumar V, Abbas A, Aster J. 2015. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9 edición. Elsevier. España. p 1391.
41. Loar A. 1989. Tumors of the genital tract and mammary gland. Ettinger: Text Book of Veterinary Internal Medicine. Vol. II 3rd ed. WB Saunders. Philadelphia. p 1814-1925.
42. Mareel M, Leroy A. 2003. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects of Cancer Invasion. Physiological Reviews, Vol. 83, No. 2: 337-376.
43. Martín de las Mulas J, Ordás J, Millán Y, Fernández-Soria V, Ramón C. 2003. Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic *in situ* hybridization study. In Breast Cancer Res. Treat. 80 (3), 363–367.
44. Matsuyama S, Nakamura M, Yonezawa K, Shimada T, Oashi F, Takamori Y, Kubo K. 2001. Expresión Patterns of the erbB Subfamily mRNA in Canine Benign and Malign Mammary Tumors. Journal Veterinary Medical Science, 63(9), 949-954.
45. Meuten D. 2002. Tumors in Domestic Animals. Blackwell. California. p 793.

46. Misdorp W. 1991. Progestagens and mammary tumours in dogs and cats. *Acta Endocrinol.* 125. 27-31.
47. Moore A. y Frimberger A. 2010. *Oncology for veterinary technicians and nurses.* USA. Wiley-Blackwell. p 318.
48. Morris J, Dobson J. y Bostock D. 1993. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *Veterinary Record* 133. 539-542
49. Nelson L. y Kelly W. 1974. Changes in canine mammary gland histology during the estrous cycle. *Toxicol Appl Pharmacol* 27, 113–22.
50. Nieto A, Peña L, Pérez-Alenza M, Sánchez M, Flores J, Castaño M. 2000. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. In *Vet. Pathol.* 37 (3), 239–247.
51. Núñez L. y Montes de Oca . 2012. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria en perras con diagnóstico citológico. *Revista Científica, FCV-LUZ.* 5, 426 – 431.
52. Orbegoso G. 1993. Neoplasias de glándula mamaria de caninos estudio estadístico de la FMV – UNMSM durante el periodo 1973 – 1992. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. p 34.

53. Owen L. 1980. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. World Health Organization, Geneva. [Internet], [2 agosto 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/68618>
54. Pandey P, Saidou J, Watabe K. 2010. Role of myoepithelial cells in breast tumor progression. In Front Biosci (Landmark Ed) 15, p 226–236.
55. Peña L, Gama A, Goldschmidt M, Abadie, Benazzi C, Castagnaro M. 2014. Canine Mammary Tumors: A Review and Consensus of Standard Guidelines on Epithelial and Myoepithelial Phenotype Markers, HER2, and Hormone Receptor Assessment Using Immunohistochemistry. In Vet. Pathol. 51 (1). p 127–145.
56. Perez Alenza M, Pena L, del Castillo N, Nieto A. 2000. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours, J Small Anim Pract 41:287.
57. Philibert JC, Snyder PW, Glickman N. 2003. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. Journal Veterinary Internal Medicine 17, 102-106.
58. Prieto R. 2012. Neoplasias primarias en glándula mamaria en caninos, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. Tesina de Médico Veterinario. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. p 76.
59. Queiroga F, Raposo T, Carvalho M, Prada J, Pires I. 2011. Canine Mammary Tumours as a Model to Study Human Breast Cancer: Most Recent Findings. In vivo 25: 455-466.

60. Rodríguez I, Mayoral F y Muñoz O. 1995. Osteoartropatía hipertrófica pulmonar asociada a megaesófago en un perro. F. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (Avepa) Vol. 15 N° 2.
61. Rodriguez G. 1978. Neoplasias en la especie canina estudio estadístico de 301 casos entre 1964-1977. Tesis para optar el título de Médico Veterinario Facultad de Medicina Veterinaria. UNMSM, Lima. p 34.
62. Rostami M, Tate Y. 1994. Tumors in domestic animals examined during a ten year period 1980-1989) at Miyazaki University. J Vet Med 56; 403-405.
63. Ruano R. 2013. Oncología práctica para el clínico de pequeños animales. Barcelona: Multimedica Ediciones Veterinarias. p 366.
64. Salas Y, Romero L. 2011. Cáncer de mama en perras (*Canis lupus familiaris*): Causas, factores de riesgo y marcadores moleculares en su clasificación y pronóstico. Similitud con el cáncer de mama humano. Gaceta de Ciencias Veterinarias Vol 16 N° 2, 56-64.
65. Santos M, Marcos R, Faustino AM. 2010. Histological study of canine mammary gland during the oestrous cycle. Reprod Domest Anim. 45(5), 146-54.
66. Sánchez F. y Guarín C. 2014. Tumores de glándula mamaria en caninos. Conexagro jdc Vol. 4 N 2 - julio-diciembre 2014. p. 60 – 78.
67. Simon D, Schoenrock D, Baumgartner W, Nolte I. 2006. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel, J Vet Intern Med 20:1184.

68. Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH. 2000. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma, *J Vet Intern Med* 14:266.
69. Stratmann N, Failing K, Richter A, Wehrend A. 2008. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet Surg* 37(1):82.
70. Sundeep A, Chandra J, Mark C y Rick R. 2010. Cyclic Morphological Changes in the Beagle Mammary Gland. *Toxicologic Pathology*, 38: 969-983.
71. Takano F. 1964. Estudio estadístico de 14 procesos neoplásicos en la especie canina. Casos registrados en el departamento de patología de la Facultad de Medicina Veterinaria en el periodo comprendido entre los años 1948 – 1963, tesis para optar el título de médico veterinario. Facultad de medicina veterinaria. UNMSM- Lima. p 27.
72. Trigo F. y Valero G. 2004. Patología general veterinaria. 4ta edición. UNAM. Mexico. p 437.
73. Torres V, Eslava M. 2007. Tumores mamarios en caninos: adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional. *Orinoquia* 11: 99 - 110.
74. Withrow S, Vail D. 2009. Withrow and Mac Ewen's Small Animal Clinical Oncology. 4ta edic. Barcelona. Multimédica Ediciones Veterinarias. p 768.

ANEXO 1. Ficha de recopilación de datos

Caso Año	Raza	Edad	Sexo	Torácica craneal	Torácica caudal	Abdominal craneal	Abdominal caudal	Inguinal	Diagnóstico

ANEXO 2. Frecuencia de neoplasias mamarias caninas respecto al total de protocolos diagnosticados en el periodo 2007 -2016

Casos	n	%
Casos de neoplasias de glándula mamaria	359	22.4
Total de casos de neoplasias	1599	100
Total de casos histopatológicos	1839	-

ANEXO 3. Frecuencia de neoplasias mamarias caninas respecto a la presencia única o múltiple durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM).

Pacientes con neoplasias de glándula mamaria	N	%
Presentación única	235	65.18
Presentación múltiple	124	34.82
Total de pacientes	359	100

ANEXO 4. Localización de las neoplasias de glándula mamaria durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM).

GLÁNDULA MAMARIA	N	%
TORACICA CRANEAL	38	7.4
TORACICA CAUDAL	65	12.7
ABDOMINAL CRANEAL	99	19.3
ABDOMINALCAUDAL	117	22.9
INGUINAL	193	37.7
TOTAL	512	100

56 Pacientes no registraron glándula mamaria afectada

59 Láminas no registraron glándula mamaria afectada

ANEXO 5. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria según raza durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM).

GLÁNDULA MAMARIA	N	%
MESTIZO	113	32.0
ALASKAN MALAMUTE	1	0.3
AMERICAN STANFORD	3	0.8
BASSET HOUND	3	0.8
BEAGLE	3	0.8
BOBTAIL	4	1.1
BOXER	21	5.9
BRACO ALEMAN	1	0.3
CHIHUAHUA	2	0.6
COCKER	46	13.0
DACHSHUND	6	1.7
DALMATA	2	0.6
DOBERMAN	2	0.6
DOGO ARGENTINO	1	0.3
FILA BRASILEIRO	1	0.3
FOX TERRIER	4	1.1
GOLDEN RETRIEVER	5	1.4
GRAN DANES	1	0.3
JACK RUSSEL	2	0.6
LABRADOR	19	5.4

MALTES	1	0.3
MASTIN NAPOLITANO	1	0.3
PASTOR ALEMAN	7	2.0
PEKINES	13	3.7
PERRO PERUANO SIN PELO	3	0.8
PITBULL	8	2.3
POODLE	10	2.8
PUG	1	0.3
ROTTWEILER	8	2.3
SAMOYEDO	4	1.1
SCHNAUZER	11	3.1
SHARPEI	1	0.3
SHIH TZU	15	4.2
SIBERIAN HUSKY	13	3.7
WEST HIGHLAND	1	0.3
YORKSHIRE TERRIER	16	4.5
TOTAL	353	100.0

6 Pacientes no registraron raza

14 Láminas no registraron raza

ANEXO 6. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria según estrato etario durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM).

GLÁNDULA MAMARIA	N	%
1 A 4	14	4.0
5 A 8	112	31.9
9 A 12	173	49.3
13 A MAS	52	14.8
TOTAL	351	100.0

ANEXO 7. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria caninas benignas y malignas durante el periodo 2007 a 2016 en el LHEPA (FMV – UNMSM).

Neoplasias	N	%
Benignas	30	5.3
Malignas	540	94.7
Total	570	100

ANEXO 8. Ficha médica en la consulta oncológica. Tumores mamarios caninos

(Basado en el hospital veterinario de Zaragoza).

Numero de historia

Fecha

Raza

Nombre

Fecha de nacimiento

Sexo

Examen físico general condición corporal

Historial previo de neoplasias

Historial reproductivo

- Tratamientos hormonales (tipo y duración).
- Numero de ciclos anteriores
- Numero de celos por año
- Partos
- Edad a la 1ra camada
- OVH
- Piometra
- Pseudogestaciones
- Lesiones ovario útero

Examen físico de la neoplasia

- Localización y amaño
- Adherencia a piel o fascias
- Presencia de lesión cutánea o ulceración
- tiempo de crecimiento
- Exploración linfonodos axilares
- Exploración linfonodos inguinales
- Radiografía de tórax
- Ecografía de abdomen
- Estadio clínico
- Citología